



**Academia de Ciencias Matemáticas,
Físico-Químicas y Naturales de Granada**

NANOCIENCIA: EL CONOCIMIENTO DE LO INVISIBLE

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO NUMERARIO POR EL

ILMO. SR. D. ÁNGEL DELGADO MORA

Granada, 2022



**Academia de Ciencias Matemáticas,
Físico-Químicas y Naturales de Granada**

NANOCIENCIA: EL CONOCIMIENTO DE LO INVISIBLE

**DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO NUMERARIO POR EL**

ILMO. SR. D. ÁNGEL DELGADO MORA

Granada, 2022

Para llevar a feliz término una indagación científica... no basta la atención expectante, ahincada; es preciso llegar a la preocupación. Importa aprovechar para la obra todos los momentos lúcidos de nuestro espíritu, ya la meditación que sigue al descanso prolongado, ya el trabajo mental suprainensivo,... en fin la inesperada intuición que brota a menudo, como la chispa del eslabón, del choque de la discusión científica.

Santiago Ramón y Cajal
Reglas y consejos sobre investigación científica

A mis padres, que hubieran disfrutado este momento
A Concha y a mis hijos Carmen y Manuel, compañeros infatigables de camino
A Martín y Pablo, los más jóvenes y, poco a poco, los más importantes
A mis hermanos, Lolo y Rosa, siempre confiando en el raro hermano mayor
A mis entrañables amigos del grupo de investigación (Félix, Guillermo, Juan de Dios, Laura, las dos Marías del Mar, Marisa, Modesto, Paco, Raúl, Silvia y tantos antes), por dejarme aprender de ellos y por su generosidad con mis fallos
A los profesores Fernando González Caballero, Gerardo Pardo Sánchez y Enrique Hita Villaverde, que nunca dejaron de empujarme para hacerme progresar.

Gracias

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| §1. Todos con la nanociencia | 2 |
| §2. Y entonces habló Feynman. De algún modo, se inició la revolución . | 6 |
| §3. Física en el borde cuántico | 7 |
| §4. Hasta se crea una nueva rama de la Medicina: nanomedicina | 10 |
| §5. Las nanopartículas en hipertermia magnética y fototermia..... | 17 |
| §6. La nanoelectrónica. La gran prueba..... | 26 |
| §7. Energía desde lo nano..... | 27 |
| §8. Decididos a pedir: agua limpia con garantía nano. ¿Por qué no?..... | 31 |
| §9. Límites y limitaciones. Seguridad, accidentes, abuso | 34 |
| §10. En fin, ¿qué podemos esperar? | 45 |
| §11. Notas y Bibliografía..... | 50 |

NANOCIENCIA: EL CONOCIMIENTO DE LO INVISIBLE

ÁNGEL DELGADO MORA

Excmo. Sr. Presidente de la Academia,

Excmo. Sr. Presidente de Honor de la Academia,

Ilmo. Sr. Secretario,

Ilmos. Sras. y Sres. Académicos,

Querida familia,

Queridos amigos del grupo de investigación y del Departamento,

Señoras y Señores,

Aquí me tienen Vds. tras mucha reflexión. Si hasta el admirado Don Santiago, cuando recogió su Premio Nobel de Medicina, enunció una larga lista de colegas con iguales o superiores méritos, cómo no habría de dudar de sus merecimientos un modesto científico de provincias, ya en el ocaso de su carrera. Pero el empuje amistoso de Fernando, que nunca dejó de ayudarme y confiar en mi trabajo, además de brindarme su amistad, la fuerza imparable del que fuera mi profesor de óptica, el empeño del profesor Pardo, y el de todos mis amigos y amigas del grupo de investigación, el de

Concha y mis hijos..., todas esas fuerzas positivas se impusieron finalmente a mis reticencias. Me refiero a mis dudas, despertadas por el respeto a la Institución, el miedo a no traer aquí lo que se espera de mí. En fin, Newton manda y nosotros obedecemos: la aceleración sigue lo que indica la fuerza neta y la inercia no puede invertirla. Gracias a todos por su confianza.

§1. Todos con la nanociencia

Sí, hablar de nanociencia abre muchos oídos. La primera vez que parece haberse usado el prefijo “nano” en publicaciones científicas data de 1958 [1] y se refería al tiempo. Se habían detectado eventos con precisión de nanosegundos, algo que cualquier osciloscopio de mediana calidad hace hoy día en nuestros laboratorios docentes. En realidad, nuestro interés actual y el de la nanociencia se centran en lo dimensionalmente *nano*. Ello exige, en primer lugar, “ver” lo nano y, a continuación, fabricar en nano. Por lo que se refiere a lo primero, los pasos previos los dieron en 1912 Friedrich, Knniping y von Laue, estudiantes, nada menos, que de Sommerfeld o del propio Röntgen. Ellos “vieron” por primera vez a escala de 1/10 de nano, pero en el espacio recíproco. Allí el lenguaje es el de los vectores de onda y no los de posición. Pero poco después se crearon los primeros microscopios electrónicos por Rutska y Knoll, en los años 1930 (Fig. 1). En los 40 llegó el microscopio de barrido y el de emisión de campo, y ya todo fue volar sobre las alas de la observación de lo microscópico. Quizá el gran salto fue el microscopio de barrido túnel (STM) propuesto en primer lugar por Binnig y Rohrer, Premios Nobel en 1986 y, muy cerca, el de fuerza atómica (AFM) (Binnig, Quate and Herber) [2]. Este dispositivo permite observar ciertamente, pero, más importante, permitió *crear* objetos nano por primera vez, átomo a átomo (Fig. 2). Por ello, a partir de entonces los microscopios pudieron darnos herramientas e indicaciones

nanométricas. De hecho, una de las primeras fotografías en publicarse fue de nanometeoritos (es decir, partículas nanométricas de origen natural) [3].

Desde entonces, el campo de la nanociencia no ha hecho sino crecer, y podemos decir que se ha convertido en una macrociencia de lo pequeño, o, si queremos hacerlo más dramático, de lo invisible. No me negarán que, como tema de investigación, es apasionante: tenemos las herramientas para crear *nanoobjetos*, de manera controlada y casi a la carta, y tenemos ojos para ver lo que hemos creado, casi como para sentirnos dioses de este micromundo (“...*Dios vio todo lo que había hecho, y he aquí que era muy bueno*”; Génesis 1,34) para a continuación experimentar el desafío de hacerlo útil.

Los comienzos no están bien definidos. Curiosamente, Albert Einstein se vio implicado sin saberlo. Antes, en 1827, Robert Brown hizo un descubrimiento crucial: realizaba observaciones en el microscopio óptico de granos de polen de cierta hierba dispersos en agua. Lo que vio probablemente se asemejaba a lo que les muestro en este vídeo; pongámoslo en sus palabras: “...*observé muchos de ellos en movimiento muy evidente. Tras observaciones repetidas, pude comprobar que no se debían a corrientes en el líquido o a su evaporación, sino pertenecientes a las propias partículas*”.



Fig. 1. Ernst Ruska y uno de los prototipos de microscopio electrónico de transmisión.

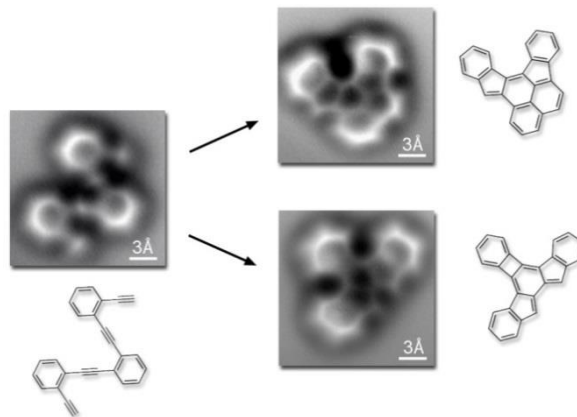


Fig. 2. Imágenes de estructuras moleculares con enlaces covalentes (Lawrence Berkeley National Laboratory, News Release Paul Preuss 510-486-6249 • May 30, 2013).

Repitió con partículas pequeñas (bastaba con que se mantuvieran en suspensión algunos minutos, incluso usó una roca proveniente de la esfinge de Gizeh, y siempre encontraba lo mismo). Aquel fenómeno solo podía ser manifestación de la existencia de vida, pero ¿cómo podía haber vida en esos

trozos de mineral? En su desesperación, llegó a echarlos al fuego, para comprobar que los movimientos se repetían tras este proceso que definitivamente eliminaría cualquier resto de vida. Aunque ahora nos parezca evidente, fue Einstein quien primero logró la explicación: el *movimiento browniano* (como entonces y ahora se le conoce) es la manifestación de las vibraciones de los átomos, que de algún modo se hacían visibles. Feynman (volveremos con él en un minuto) propone una imagen muy ingeniosa: miramos una playa llena de bañistas desde gran distancia, tanta que no identificamos a ninguno individualmente; pero juegan a enviarse, golpeándolo, un gran balón de plástico. El balón es el grano de polen y las colisiones de los átomos son los golpes de los bañistas. Einstein propuso un experimento de confirmación y predijo el resultado: si imaginamos la suspensión de granos de polen en agua en una probeta, la gravedad intentará acumularlos en el fondo y los choques con los átomos tenderán a distribuirlos uniformemente. El resultado será un perfil predecible de concentración de partículas con la altura. De nuevo, nos parecerá trivial, pero fue Jean Perrin quien en 1908 tuvo la paciencia de hacer las medidas y ganó el premio Nobel en 1926 por sus hallazgos.

El propio Einstein llegó a decir: *“Parece contrario a toda nuestra experiencia previa. Si registráramos el movimiento de una partícula cada 30 s, veríamos que el recorrido que hace es ciertamente fantástico. Lo asombroso es la naturaleza aparentemente eterna del movimiento. Si ponemos a oscilar un péndulo y lo sumergimos en agua, lo veremos detenerse rápidamente si no actúa sobre él ninguna otra fuerza. Pero el movimiento de los átomos nunca se detiene. Esta dificultad quedó espléndidamente clarificada por la teoría cinética de la materia”*.

Se ha llamado a esta dicotomía [4] la *ironía kT* . La energía térmica, kT , era a la vez amiga de la nanotecnología y su reto, su bendición y su maldición. Gracias a kT los átomos se pusieron de manifiesto antes de lo que históricamente les hubiera correspondido, pero parecía difícil construir

nada si a la vez estaba sometido a mil billones de colisiones por segundo. Era como si quisiéramos escribir sobre una hoja de papel en medio de un huracán.

§2. Y entonces habló Feynman. De algún modo, se inició la revolución

El 29 de diciembre de 1959, la American Physical Society celebraba la cena de su reunión anual en el hotel Sheraton de Pasadena, sede del Caltech. Era usual invitar a un conferenciante que impartía su discurso al final del banquete. Ese año el invitado fue Richard P. Feynman. Aunque aún no era la celebridad en que luego se convertiría, ya despertaba verdadero interés entre sus estudiantes (que sintieron enormemente su fallecimiento, como muestra la pancarta que desplegaron en CalTech en su honor, Fig. 3). Se cuenta que los estudiantes pensaban que con su famoso título para la conferencia (*There is plenty of room at the bottom*) se refería a que había muchos puestos de trabajo mal pagados para los físicos. Pero, en realidad, no era así: cuando dijo que se podría grabar la Enciclopedia Británica (nuestro Espasa de toda la vida) en la cabeza de un alfiler, hubo risas entre la audiencia, pero su afirmación era totalmente seria: bastaría con que cada carácter impreso se contrajera hasta ocupar 10 átomos de anchura. Toda nuestra biblioteca cabría impresa en una tarjeta TUI. Cuando escribo estas líneas, nuestro país, y el mundo entero, viven atribulados por un objeto inanimado (SARS-Cov-2) que mide 70 nm (unas pocas moléculas) de diámetro.

Ya podemos esculpir átomo a átomo. La Fig. 4 muestra estructuras de 10 nm formadas por hierro protegido de la corrosión por un óxido magnético (magnetita). Tenemos en nuestras manos una herramienta extremadamente poderosa, que podría dar lugar a una nueva revolución industrial. Es usual mencionar que hace unos 10 años, cuando el gobierno federal de Estados Unidos lanzó la *National Nanotechnology Initiative*, puso

sobre la mesa 1500 millones de dólares (un sueño para nuestra ciencia) en el convencimiento de que la “*Nanotecnología tiene el potencial de mejorar el rendimiento humano, traernos el desarrollo sostenible de nuevos materiales, agua, energía y alimentos, de protegernos frente a virus o bacterias desconocidos...*” (nótese la actualidad de la última parte de esta “profecía”). En este modesto ensayo, habremos de mirar si se han cumplido estos buenos propósitos. En otras palabras, si el dinero que la sociedad ha puesto en nuestras manos (aunque no sea tanto como el ofertado por la NSF) se ha empleado en mejorar sus expectativas de progreso, bienestar, salud, igualdad,...

§3. Física en el borde cuántico

Si el tamaño del objeto se reduce lo suficiente, necesariamente aparecerán efectos cuánticos, y la descripción clásica (que solo atiende a la elevada relación superficie/volumen de entidades nanométricas) dejará de ser válida [5] Esto se aplica en particular a materiales metálicos y semiconductores, muy particularmente de CdS, CdSe, Au, Ag, por ejemplo. Se puede decir que hay una transición entre moléculas y sólidos macroscópicos en la que las nanopartículas (NPs) constituyen el eslabón intermedio. La conexión se basa en los sustanciales cambios que tienen lugar en la estructura electrónica de las partículas (*cuantificación por tamaño*) y se puede entender fácilmente usando la teoría de orbitales moleculares: mientras que *clusters* muy pequeños exhiben orbitales moleculares discretos, bien separados energéticamente, el solapamiento de más y más orbitales atómicos en partículas mayores produce la evolución gradual hacia el espectro casi-continuo de niveles en bandas de energía de sólidos macroscópicos (la Fig. 5 es un esquema).



Fig. 3. Pancarta desplegada por sus estudiantes del CalTech con motivo del fallecimiento de Richard Feynman en 1988. Nótese la bandera a media asta.

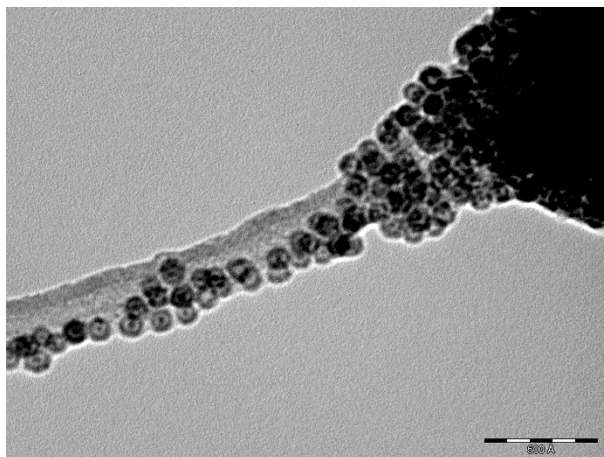


Fig. 4. Nanoestructuras hierro/magnetita.

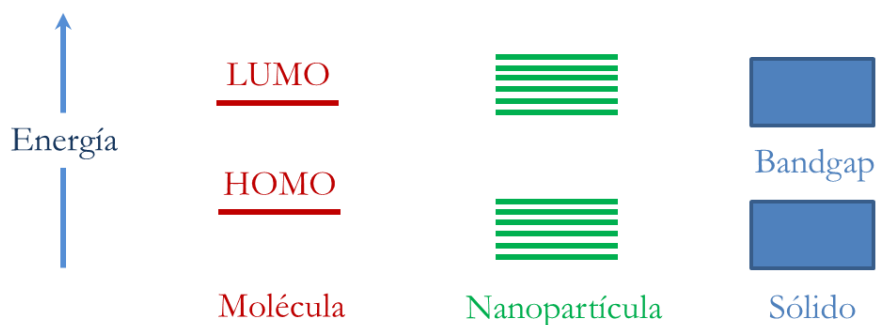


Fig. 5. Esquema de la transición entre niveles energéticos moleculares a bandas de energía en sólidos, pasando por nanopartículas. HOMO: *highest occupied molecular orbital*; LUMO: *lowest unoccupied molecular orbital* [5].

Esperamos que, en esa transición, las magnitudes que determinan la estructura (distancias y ángulos de enlace, vibraciones de red, distancias interplanares, etc.) se vean afectadas por el tamaño. En efecto, así ocurre, y, si el tamaño es inferior a 10 nm, las diferencias con relación a la muestra *macro* son medibles. Los efectos cuánticos son tan importantes en estos casos que en los años 90 se acuñó el término *quantum dots* para referirse a este tipo de nano-objetos. Su importancia en nuestra ciencia ha crecido exponencialmente en las últimas décadas. Son cristales semiconductores con una banda prohibida en torno a la energía del fotón visible, y fuertemente influenciada por el tamaño R de la partícula, de modo que, a mayor radio, menor ancho de gap y tendencia al rojo de la radiación de fluorescencia. Hay *quantum dots* de muy diversa composición, incluyendo, muy especialmente, los basados en materiales de carbono, algunos de los cuales se han diseñado en el seno de grupos de nuestra facultad [6]. La Fig. 6 muestra una microfotografía y un ejemplo de su espectro de fluorescencia.

Beuneu y Vajda [7] analizaron la aparición de efectos cuánticos en partículas de litio metal de pocos nm. Su análisis se basó en la anchura de la

línea de resonancia de espín electrónico de los electrones de conducción para partículas de 2-5 nm. Encontraron que, dependiendo de la temperatura, las partículas de litio mostraban susceptibilidad magnética clásica de una muestra macroscópica (el Li metal es paramagnético) o una susceptibilidad mixta que obedece a las leyes de Curie (dependencia $1/T$) y de Pauli (susceptibilidad constante). El fenómeno se conoce de modo general como demostración de los llamados *efectos cuánticos de tamaño* (o QSE, *quantum size effects*). Los efectos cuánticos son inseparables del magnetismo en general, como sabemos, pero son especialmente notables en nanopartículas de naturaleza ferro- o ferri-magnética. Volveremos después sobre este capítulo magnético de nuestra narración.

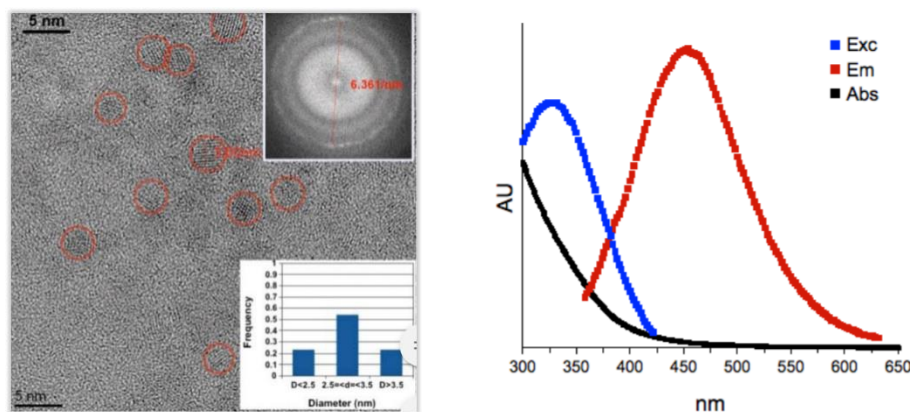


Fig. 6. Quantum dots basados en carbono y espectros de absorbancia, emisión y excitación [6].

§4. Hasta se crea una nueva rama de la Medicina: nanomedicina

Aunque el término *Nanomedicina* no está en el Diccionario de la RAE (sí lo están *nano* y *nanotecnología*), su uso se ha impuesto, derivado de la palabra inglesa. Para nosotros su significado está claro: se trata de enfocar el

diagnóstico y tratamiento de enfermedades desde una perspectiva nanométrica y/o usando herramientas de esa misma escala. En mi opinión, con la salvedad de la electrónica, es en esta rama del conocimiento donde el avance es más decidido y justificado [8]. Su comienzo fue el diseño de materiales nanométricos (tanto inorgánicos como poliméricos) para el transporte de fármacos hacia órganos diana: el medicamento sería llevado por la nanopartícula, dotada de armas contra el ataque del sistema inmunitario y de anclajes específicos para la célula enferma [9]. Es curioso que la primera vez que la palabra Granada aparece ligada a *nanoparticles* en una publicación se refiere precisamente a este tema [10]. Por mi parte, he colaborado en este campo gracias al trabajo conjunto con mis colegas del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la UGR, muy especialmente con los profesores V. Gallardo y J.L. Arias y su grupo. Puede decirse que, en la nanomedicina, la nanociencia y la nanotecnología interaccionan con las ciencias de la vida con el objetivo de adentrarse en el campo de la práctica clínica, y, por tanto, con sus mismas exigencias y requerimientos de seguridad, eficiencia, avance sobre los métodos existentes, y, en fin, mejora (o en último término salvación) de la vida del paciente [11].

La mayoría de nuestros trabajos y las tesis más recientes en esta colaboración se refirieron principalmente al uso de estas nanopartículas en la terapia del cáncer [12-15]. Y, en efecto, el cáncer, causa de tanta letalidad y sufrimiento en el ser humano, fue una de las primeras patologías en las que se testó el uso de nanopartículas como vehículos, y aún sigue siendo la puerta de nuevas aplicaciones de esta tecnología. No debe olvidarse que las ventanas de salida de los capilares del tejido tumoral, y las de entrada de las células, tienen tamaños del orden de los que presentan nuestras partículas, y que la administración del antitumoral desnudo produce efectos secundarios de gran alcance, bien conocidos.

Aunque en los últimos 20 años la tasa de supervivencia del cáncer ha mejorado en un 25 %, estamos lejos del 100 % en promedio. Se justifica así por sí sola la investigación en esta materia con todas las herramientas accesibles, en especial, la que nos interesa, la basada en el empleo de nanopartículas en su diagnóstico y tratamiento. Según Chan y cols., co-editores de *ACS Nano*, la nanotecnología puede ayudar, entre otros aspectos, en los siguientes [16]:

- ✓ El desarrollo de técnicas para elucidar *in vivo* e *in vitro* la biología del cáncer
- ✓ La búsqueda de herramientas diagnósticas para distinguir y clasificar células tumorales
- ✓ El desarrollo de vehículos de transporte de agentes antitumorales
- ✓ El diseño de nuevas técnicas de lucha contra la enfermedad

Pero esto exige avanzar sobre lo que se hacía a comienzos de siglo. Ya no son tan importantes los materiales (que también), sino que hemos de enfocarnos hacia estudios traslacionales, más relevantes desde el punto de vista clínico. La investigación con células, *in vitro*, y con animales, *in vivo*, aparte de con modelos más o menos realistas, debe ir adquiriendo un lugar más relevante. Esta nueva perspectiva supera mi conocimiento como físico y, además, mi hija nunca me permitiría producir daño a criatura viva alguna, cualquiera que sea su tamaño. De todos modos, la investigación interdisciplinar y la colaboración con equipos más orientados a la clínica constituyen la base del progreso en nanomedicina. Estamos lejos de trabajar con *nanobots* como en el vídeo que les muestro, de concepción artística; pero no se trata de eso, aunque el gran público aficionado a la ciencia estaría entusiasmado con la idea. El camino está en igualar nuestras escalas de conocimiento en nanociencia y biología y encontrar la manera de enfocarnos en los sistemas que podríamos llamar *biobíbridos* [16].

Mientras tanto, contamos con sistemas nano-particulados especialmente adecuados para la interacción con organismos vivos, o, de otro modo, especialmente biocompatibles. Puede afirmarse que el oro es aquí actor principal indiscutible. Aparte de por razones bien conocidas y que no vienen al caso (la frugalidad es característica de la mayoría de los científicos del mundo, que no aspiran a más oro que el de la alianza de compromiso, si acaso), el oro ha fascinado a las personas de ciencia durante siglos. Y ello debido a una característica que solo la teoría de Mie a comienzos del siglo XX pudo aclarar: sus propiedades ópticas (scattering y extinción de la radiación electromagnética incidente sobre ellas) dependientes de forma y tamaño. Lo mismo se aplica a la plata y, en menor grado, al cobre.

En la medida de nuestras posibilidades nuestro grupo ha contribuido a este campo en aspectos relacionados con la preparación de los nanomateriales y su uso como vehículos de transporte de fármacos y como herramientas terapéuticas en sí mismas. Nos referiremos aquí al primero y consideraremos el segundo aspecto en otro apartado. Siempre nos hemos centrado en la búsqueda de esta aplicación basándonos en las propiedades físicas de las partículas: forma, tamaño, propiedades magnéticas, funcionalización superficial, interacción fármaco-superficie,... Nuestros primeros trabajos se relacionaron con las propiedades de compuestos de interés biológico o farmacéutico, sin más tratamiento que variaciones de temperatura, pH, o la adición de pequeñas moléculas estabilizantes [17,18], pero pronto iniciamos la investigación de vehículos poliméricos (posteriormente magnéticos) de fármacos. Por ejemplo, en la Ref. [19] se analizó por primera vez la adsorción de fosfato de betametasona sobre esferas sintéticas de etilcelulosa, teniendo en cuenta las interacciones electrostáticas entre las distintas formas del fármaco y las partículas de polímero.

Las partículas capaces de responder a campos (magnéticos) y, por tanto, susceptibles de dirigirse, localizarse y actuar en respuesta a dichos campos, iniciaron su aparición en nuestro grupo hace unos 20 años. Así, en Lopera y cols. [20] (citado casi 200 veces) pudimos preparar partículas de magnetita envueltas en ácido poliláctico (PLA), con bastante fiabilidad y homogeneidad de tamaños. La Fig. 7 ilustra las partículas obtenidas (unos 200 nm de diámetro y 14 nm de espesor de recubrimiento). La idea de insertar fármacos en este tipo de partículas y estudiar su adsorción y liberación surgió de inmediato y abrió una interesante línea de trabajo que fructificó considerablemente y que no encontró más frontera que la necesidad de realizar experimentos con animales, con las mencionadas dudas morales para un físico. Afortunadamente, había mucho juego no biomédico en la mesa con este tipo de partículas [21].

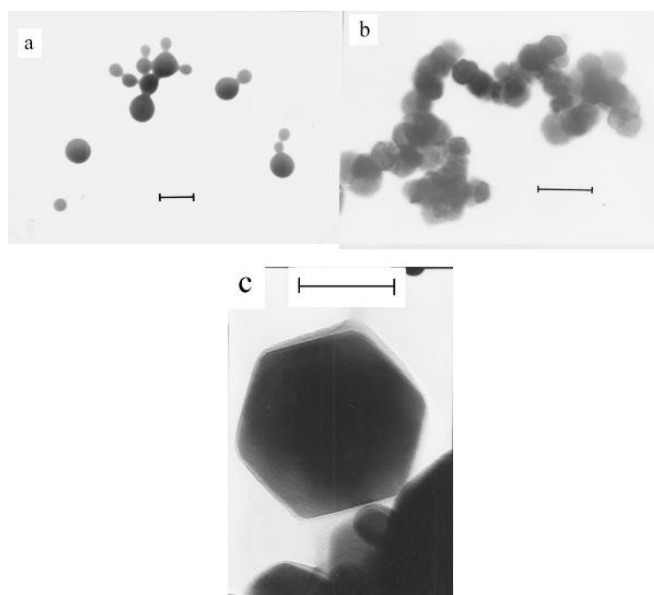


Fig. 7. Partículas de PLA (a) y de complejos magnetita/PLA (b,c) [20].

El primer antitumoral que ensayamos fue el 5-fluorouracilo [22] sobre partículas mixtas poli(etil-cianoacrilato)/magnetita, pero se

estudiaron otros, con especial énfasis en la doxorrubicina, otro compuesto ampliamente utilizado en la clínica, y que por su carga predominantemente positiva en un amplio intervalo de pH es capaz de interactuar favorablemente con las partículas inorgánicas típicamente negativas a pH natural. Se complicaron también las estructuras, y se investigaron otros núcleos magnéticos como la maghemita. La Fig. 8 ilustra las partículas de tipo maghemita/sílice/oro recubiertas y sus propiedades de adsorción del fármaco [23].

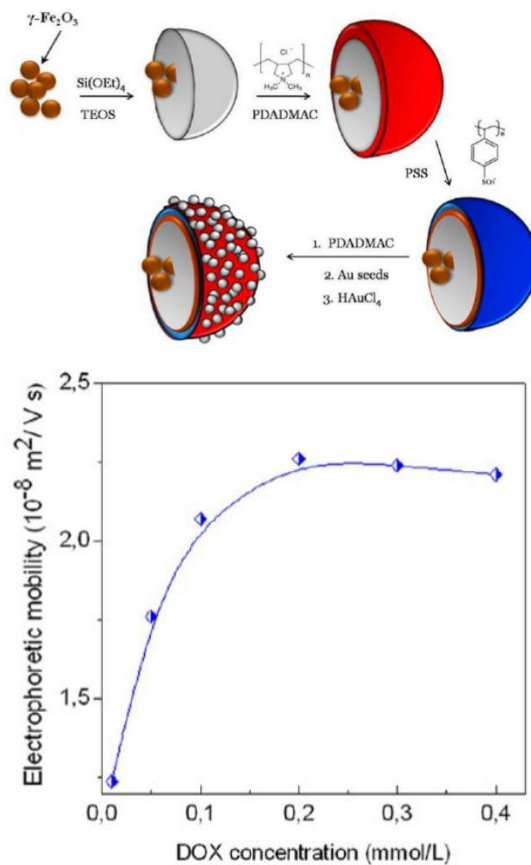


Fig. 8. Esquema de las partículas maghemita/sílice/oro. Variación de su movilidad con la concentración de Doxorrubicina [23].

La nanociencia ha jugado también un papel muy importante en el desarrollo de técnicas de diagnóstico. Se han diseñado NPs como agentes de contraste con el objetivo de facilitar al patólogo la distinción entre tejidos

sanos y enfermos y la decisión sobre su tratamiento. Y con este objetivo encontramos NPs en diversos campos, desde TAC hasta resonancia magnética nuclear, como técnicas bien conocidas, o desde PET hasta imagen fotoacústica como aproximaciones más específicas y menos usuales.

Sin duda el (más propiamente la) TAC es la técnica más usual, por su validez, facilidad de realización, incluso precio por cada aplicación. En contraste con la PET, la radiación de prueba se produce externamente al cuerpo del paciente, y la información procede de la interacción entre los rayos X y el tejido que atraviesan. Esta interacción es débil y con frecuencia se requiere utilizar elementos con elevado peso atómico y densidad electrónica como el yodo o el bario para, por ejemplo, hacer un seguimiento de estructuras del aparato digestivo. El yodo tiene peso atómico 127 y densidad 4.93 g/cm³, en franca desventaja con el oro (de nuevo el oro) con valores respectivos 197 y 19.3 g/cm³. Por eso, se ha sugerido el uso de NPs o *nanoclusters* de oro como contraste en TAC [24].

En el caso de la imagen por resonancia magnética, tan extendida y extremadamente útil para el diagnóstico, sobre todo de tumores y traumatismos, también la tecnología de lo *nano* ha resultado ser de ayuda. En particular, y más próximas a nuestra experiencia, son las nanopartículas superparamagnéticas (*SPIONS*) las que ofrecen la posibilidad de aumentar el contraste en imágenes T_1 y, sobre todo, T_2 . Así, mientras que los compuestos paramagnéticos (como las sales de Gd) producen una relajación T_1 más rápida (contraste positivo), las SPIONS aceleran la T_2 , produciendo contraste negativo (aparecen más oscuras las zonas donde las NPs está presentes).

§5. Las nanopartículas en hipertermia magnética y fototermia

Las vacunas anti-SARS-Cov-2 que tantas vidas han salvado en un país que tanto ha sufrido con la pandemia COVID-19, están en su mayoría basadas en el uso de nanopartículas que encierran ARN-mensajero. En términos muy mundanos, las acciones de Pfizer en la Bolsa de Nueva York han subido un 50 % en los últimos meses. Y, sin embargo, la investigadora que constituye el alma de esta tecnología, Katarin Karikó, de origen húngaro y vicepresidenta de BioNtech, la filial alemana de Pfizer, no hizo sino cosechar rechazos en todas sus solicitudes de financiación. De hecho, estando ya en la *tenure track* de la Universidad de Pennsylvania, fue degradada por su falta de financiación y tuvo que empezar de nuevo. Lo que hoy es una idea que la ciencia al uso puede considerar irrelevante, puede ser una clave para toda la humanidad en una fecha que podría no estar muy lejos en el tiempo. La nanociencia tiene multitud de ejemplos al respecto. Por ello, aunque algún revisor de artículos e incluso (¡y esto es peor!) evaluador de proyectos afirme que en ningún momento la hipertermia magnética gozará del interés de la poderosa industria farmacéutica y de producción de aparatos o dispositivos médicos, soy de la opinión de que se equivocan.

Retomemos pues ese campo de la aplicación de las nanopartículas al tratamiento potencial de enfermedades. Se conoce como *hipertermia magnética* (y en la WoS se encuentran más de 1700 contribuciones desde enero de 2020; no parece que los científicos hayan perdido interés por esta tecnología) al calentamiento experimentado por partículas ferro- o ferri-magnéticas cuando se someten a campos magnéticos alternos (frecuencias de cientos kHz, amplitudes de decenas de mT). En nuestro caso empezamos (gracias a la impagable inventiva de uno de los miembros de nuestro grupo) utilizando una placa vitrocerámica comercial de inducción

para producir un campo magnético alterno de unos 50 kHz y una intensidad de poco más de 10 mT. Pero lo conseguimos, e incluso publicamos un artículo con aspectos novedosos (tamaño y estabilidad de las nanopartículas) [25].

El aspecto clave de la hipertermia es la generación de calor localmente cuando un conjunto de partículas magnéticas se somete a un campo magnético alterno de frecuencia adecuada, es decir, cuando se les hace recorrer repetidamente su ciclo de histéresis $M-B$: su área es representa la energía perdida por unidad de volumen. Notemos que podría pensarse que al tratarse de nanopartículas no hay dominios magnéticos y por tanto no hay histéresis, como indica el ciclo de imanación que se representa en la Fig. 9. Este comportamiento, que se observa en un campo magnético continuo, es el *superparamagnetismo*, propio de algunas partículas monodominio. Sin embargo, sea cual sea el tamaño, lo que sí es cierto es que los momentos magnéticos necesitan un tiempo finito para modificar su orientación si lo hace el campo aplicado. Con ello, la susceptibilidad magnética en campo alterno resulta ser un escalar complejo, y la imanación tiene una componente en fase con el campo y otra en cuadratura, lo que equivale a un ciclo de histéresis en el plano $M-H$.

Así pues, se pierde energía en forma de calor en cada vuelta: hipertermia. Los hechos lo demuestran, véase si no la Fig. 10, tomada de Ref. [26]. Nos podemos preguntar, como los revisores mencionados: ¿de verdad sirve para algo? ¿a qué se puede aplicar?. No nos detendremos en que ya hay empresas con productos que se usan, con las debidas autorizaciones en terapéutica (Magforce AG, Berlín), sino que iremos a los detalles. Las células tumorales, como bien se sabe, están muy vascularizadas, pero con vasos de poca calidad. Cuando se las somete a calentamiento, el flujo sanguíneo no es lo suficientemente eficiente para disipar el calor y la célula sufre apoptosis u otro mecanismo de muerte celular, mientras el

tejido sano no experimenta ese problema hasta que se le somete a temperaturas más elevadas, y, por tanto, la hipertermia magnética es una posible herramienta para el tratamiento (o como adyuvante de otros tratamientos) de algunos tumores. Hay multitud de experimentos con animales de laboratorio (en la Fig. 11 represento algunos datos obtenidos por miembros de nuestro grupo en colaboración con investigadores de esta Facultad y de la Universidad del Piemonte Oriental, Italia) [27].

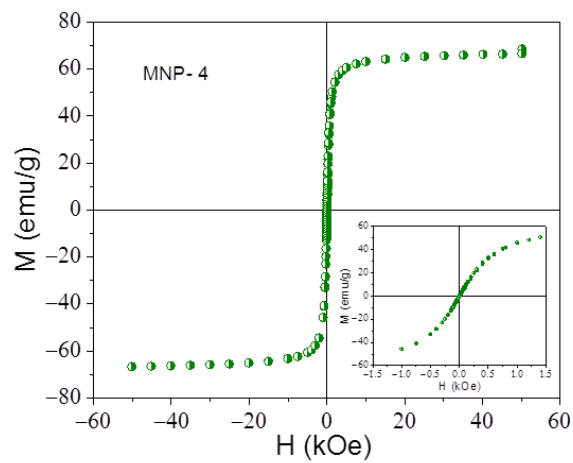


Fig. 9. Ciclo de imanación (y detalle de bajo campo) de nanopartículas de magnetita.

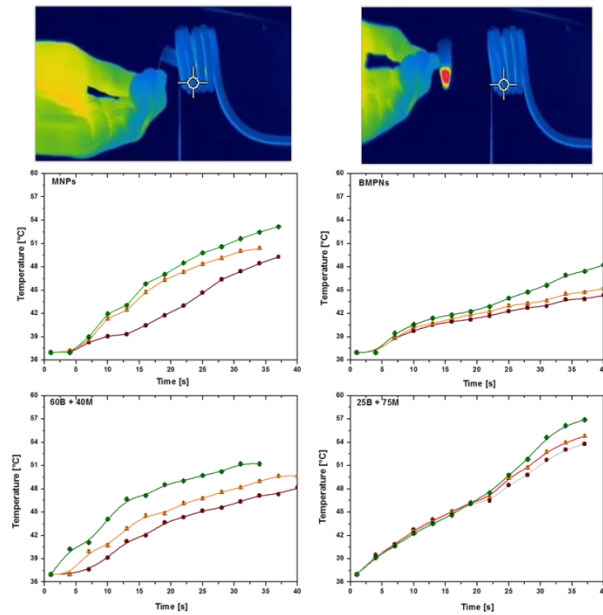


Fig. 10. Calentamiento por hipertermia magnética. Diferentes frecuencias del campo: 197 kHz (●), 236 kHz (▲), y 280 kHz (◆). Amplitud: $H_0 = 18$ kA/m. Volumen de muestra: 0.5 mL; concentración de partículas: 25 mg/mL (Ref. [26]).

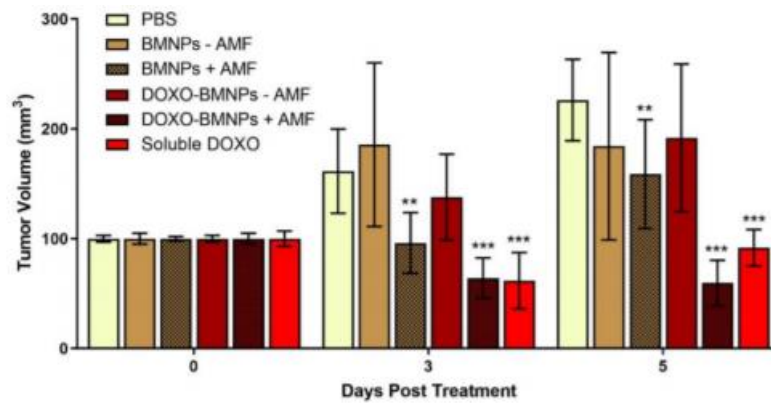


Fig. 11. Volumen del tumor inducido en animales de experimentación en función de los días transcurridos desde el inicio del tratamiento con: buffer (PBS), nanopartículas magnéticas biomiméticas sin campo magnético (BMNPs-AMF), id.id. con campo (BMNPs+AMF), id.id. con doxorubicina y sin campo (DOXO-BMNPs-AMF), con doxorubicina y

con campo (DOXO-BMNPs+AMF), o con doxorubicina disuelta e inyectada (Soluble DOXO) [27].

Pero aquí no acaba la ayuda de la poderosa física en estas aplicaciones. Si nos fijamos en los datos de la Fig. 12 (tomada de la Ref. [28]), vemos a qué nivel penetra la radiación electromagnética en un organismo como el de cualquiera de los presentes. En unos pocos mm de tejido blando (músculo, tendón, cartílago, piel) la radiación se atenúa considerablemente, pero lo hace más en el visible que en infrarrojo. Esperamos por tanto que un haz láser IR pueda llegar a alcanzar órganos relativamente profundos. Si conseguimos que “*haga algo*” cuando llegue, quizá podría ser un buen instrumento de *fototerapia*. Y, en efecto, esa radiación puede realizar tareas para nosotros.

Se habla de *fototermia*, o calentamiento local producido por radiación electromagnética absorbida por el medio en el sitio donde se ha incrementado la sensibilidad a la radiación. Las nanopartículas vienen de nuevo en nuestra ayuda. Si elegimos adecuadamente la combinación partícula-longitud de onda-potencia de la fuente, podremos conseguir, en principio, el calentamiento moderado que esperamos para conseguir la muerte celular en un tumor, por ejemplo [29,30]. La Fig. 13 es una foto del equipo diseñado en el grupo y utilizado en nuestro laboratorio, en el que se puede aplicar una potencia determinada de láser (visible o infrarrojo).

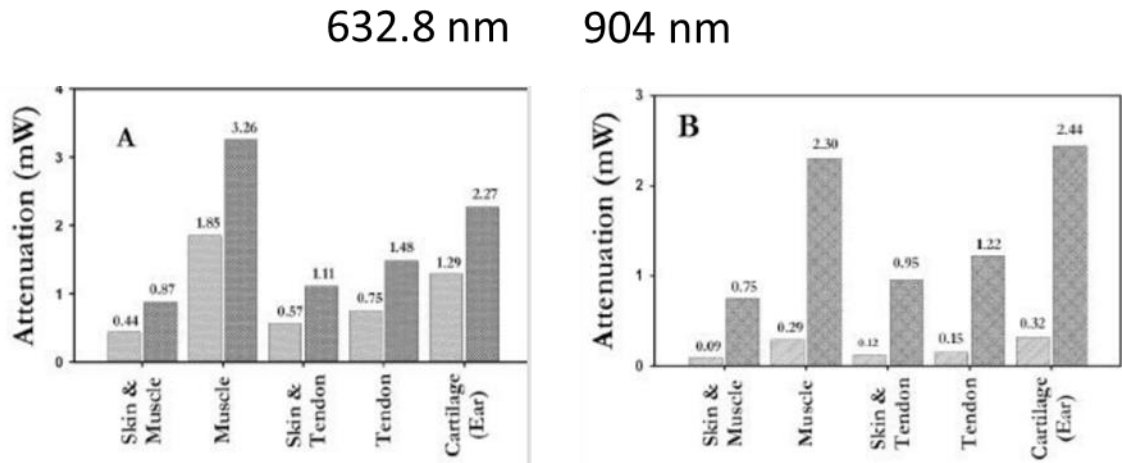


Fig. 12. Potencia perdida por una haz láser (en mW/mm) visible (A) e infrarrojo (B), al atravesar distintos tejidos [28].

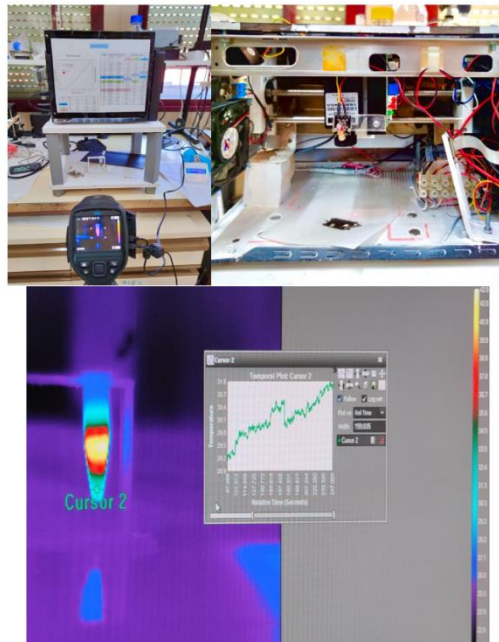


Fig. 13. Arriba: Dispositivo de fototermia de nuestro laboratorio. Abajo: ejemplo de registro de datos de calentamiento.

Pero aún nos queda una pregunta (al menos; siempre hay muchas más, y enunciar “*por qué*” y encontrar respuestas es lo que creemos saber hacer bien). ¿Qué mecanismo hace que la luz visible o IR se absorba por las partículas y estas cedan calor? Claramente, todo depende de las características de las partículas y de la longitud de onda de la radiación. Si

se trata de partículas no conductoras, no es posible pensar que los electrones sean capaces de promocionar desde la banda de valencia a la de conducción (ancho de banda prohibida 5 eV; energía del fotón visible: 2.5 eV; energía del fotón IR: 0.02 eV). El mecanismo de absorción es en ese caso molecular; por ejemplo, la Fig. 14 muestra cómo evoluciona la temperatura de una muestra de magnetita en agua en presencia de láser IR; vemos cómo se obtiene calentamiento medible, comparable al que produce la hipertermia magnética.

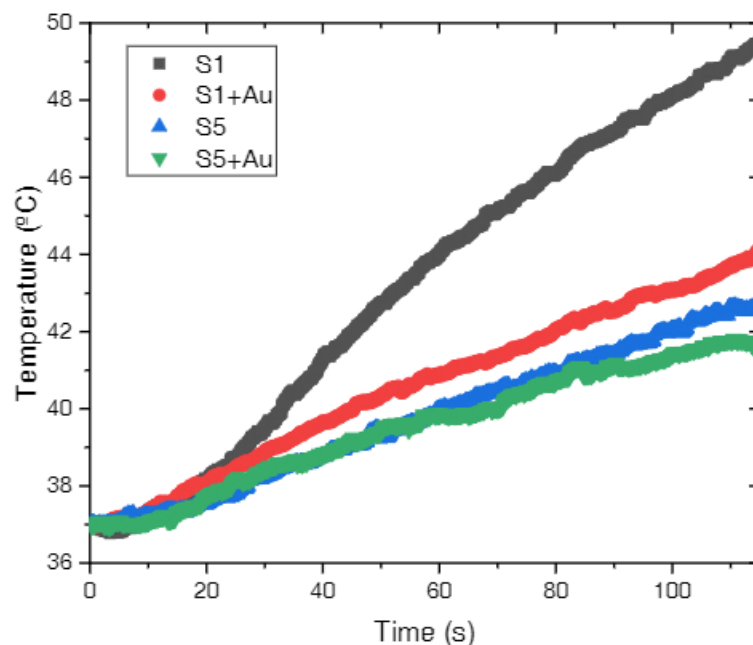


Fig. 14. Calentamiento de distintas suspensiones de partículas de magnetita (S1, S5) y magnetita/oro (S1+Au, S5+Au) por acción de un láser de 808 nm.

Si medimos la absorbancia óptica de una muestra de estas nanopartículas, no se observa ningún evento especial a esta longitud de onda. Más bien, se produce un decrecimiento de la absorbancia con la longitud de onda, que cambia de tendencia hacia los 900 nm. El mecanismo de absorción es principalmente el scattering, lo cual no explicaría la producción de calor. Sin embargo, se ha descrito la posibilidad de que se

produzca absorción por transición de los electrones espín *down* a espín *up* de la banda *d* del Fe, dividida en dos subbandas por efecto del elevado campo magnético existente en la red cristalina. El salto energético es de unos 0.6 eV (o 2 μm de longitud de onda) [31]. Cuando las partículas se recubren de oro, como en la Fig. 15, el ritmo de producción de calor se multiplica. Ello supone que hay un nuevo mecanismo, muy eficiente, de absorción de energía electromagnética, claramente asociado al oro, excelente conductor, como se sabe.

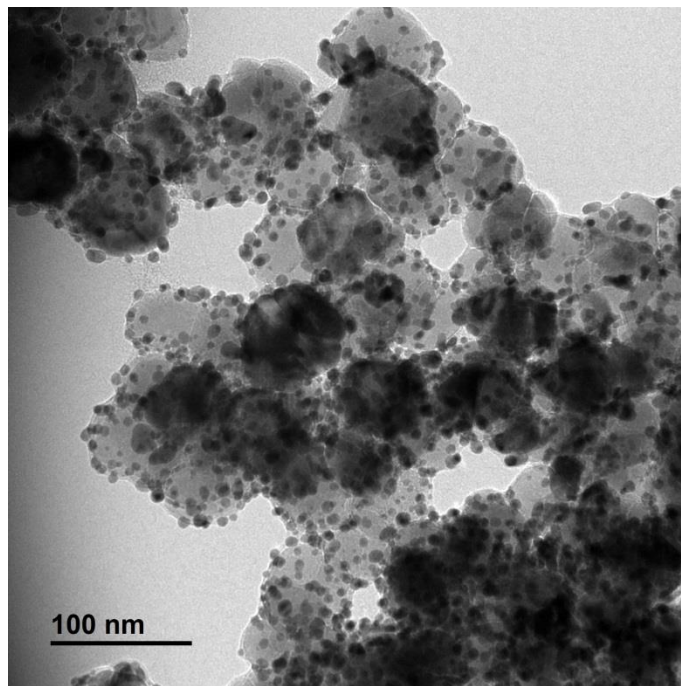


Fig. 15. Nanopartículas de magnetita recubiertas de oro [32].

Ese mecanismo es la resonancia del plasmón superficial (SPR). Aunque el campo eléctrico en el interior del conductor es nulo, el asociado a una onda electromagnética de frecuencia óptica puede penetrar, como se sabe, una cierta distancia, produciendo una capa cercana a la superficie en la que los electrones pueden oscilar de modo resonante, radiando energía y

produciendo por consiguiente calentamiento. La Fig. 16 muestra la absorbancia óptica en suspensiones de nanovarillas de oro estabilizadas por CTAB: es clara la presencia de dos picos de absorción, correspondientes a las dos dimensiones características de las nanovarillas: el modo transversal se sitúa a una longitud de onda de 520 nm y el longitudinal a 850 nm. El color rojo púrpura de la suspensión en el visible se puede apreciar en la fotografía insertada [33].

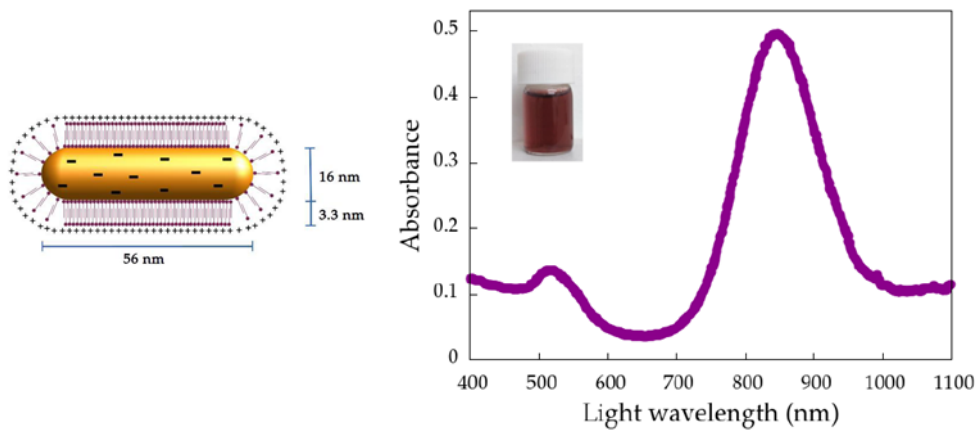


Fig. 16. Nanovarillas de oro: representación esquemática y absorbancia óptica en suspensión [33].

Con esa absorción resonante se puede conseguir calentamiento local de las partículas y de la región que las rodea. También se puede aplicar al aumento de sensibilidad de biosensores mediante la producción de flujos *electro-termo-plasmónicos*, en los que el acoplamiento de un gradiente de temperatura y un campo eléctrico produce flujos del analito (por ejemplo, un antígeno) mucho más intensos que los que provoca la simple difusión (Fig. 17) [34].

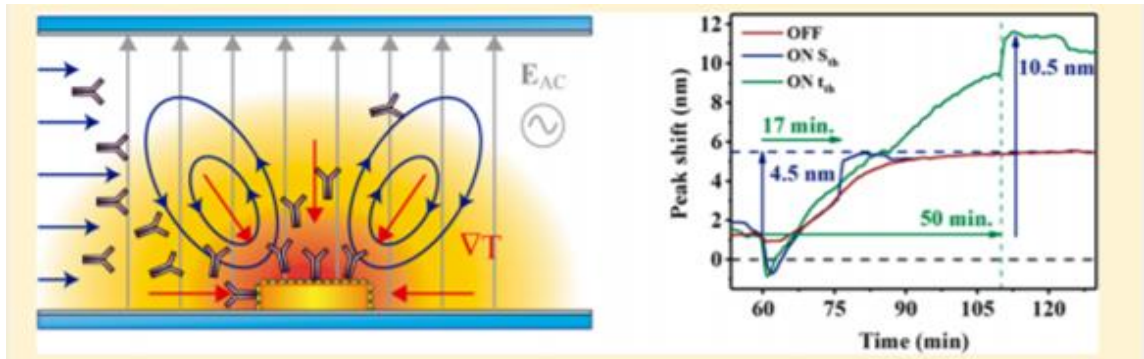


Fig. 17. Esquema de la producción de flujos electro-termo-plasmónicos y su efecto sobre la sensibilidad de un biosensor [34].

§6. La nanoelectrónica. La gran prueba

Después del ingreso en esta Institución de mi estimado compañero, el profesor Gámiz, todo cuando yo pudiera decir aquí sobre el papel de la nanociencia en el desarrollo reciente de la electrónica y de la tecnología de computadores sonaría a palabras de aficionado. He llamado a este apartado “*la gran prueba*”, en el sentido de la gran “*demostración*”. No se puede hablar de nanociencia y nanotecnología sin referirse a la nanoelectrónica [35]. Solo en Estados Unidos, la tecnología asociada ha supuesto cerca de medio billón de euros anualmente, produciéndose de manera masiva dispositivos (microprocesadores) cuyos elementos individuales miden 20 nm^2 , del orden de 1/5 del virus de la gripe. Como se sabe, hay un buen número de autores que han predicho o anunciado que la ley de Moore ha llegado a su límite en estas escalas de tamaño, dado que los electrones pueden fluir a través de un transistor de este tamaño, aunque esté en estado off. Incluso en el campo de los dispositivos de memoria magnética, bajar por debajo de estos tamaños nos lleva al límite superparamagnético, en el que la imanación (la información) desaparece en ausencia de campo magnético.

El progreso de la nanoelectrónica no está ligado solo a la física de semiconductores, sino a las técnicas de grabación de patrones, hasta ahora

basadas en la *fotolitografía*. No se ha desarrollado aún un método definitivo y económicamente asequible de grabación a escala nanométrica (aunque pueden mencionarse intentos con haz de electrones, rayos X o haces de iones). Las esperanzas están puestas en litografía con haces de electrones, pero hay prisa en esta investigación, y ninguna tecnología que esté disponible pronto y sea escalable a la producción en masa tiene futuro. Se reconoce en general que el siguiente camino abierto es el de las estructuras tridimensionales, aunque no están resueltos todos los problemas, en particular el de la disipación de calor en los apilamientos de estructuras 2D. Es claro que hay trabajo (por desgracia, en USA, China, Japón y Corea, casi exclusivamente) en la búsqueda de nuevos materiales semiconductores, nuevos métodos de grabación de patrones, nuevas resinas soporte de grabación, nuevas configuraciones 3D...

Cualquier resultado positivo en estos campos podría tener enormes consecuencias en términos de influencia social. Son tareas del tipo “*alto riesgo-alto beneficio*”, pero el beneficio que se pone en juego es enorme, por lo que los avances en nanoelectrónica están lejos de alcanzar la meta.

§7. Energía desde lo nano

Hay en efecto posibilidades de exploración de materiales y métodos en los cuales la escala nanométrica se puede aprovechar para obtener energía, limpia, además. Aunque es una idea antigua [36], las primeras implementaciones son recientes. En términos generales [37], un sistema de producción de energía capaz de producir una huella ambiental mínima sería aquel que se basara en un proceso natural que suponga disminución de energía libre. En algunos casos, dicha disipación de energía es inmediatamente observable, como ocurre en la caída de agua por gravedad en una central hidroeléctrica. El que nos ocupa no es tan evidente: en el

estuario de un río la pequeña cantidad de sal que este transporta por unidad de volumen se distribuye en un enorme volumen de agua cuando el río se mezcla con el mar. Puede demostrarse que ello conlleva un aumento de entropía de 2.4 kJ/L de agua dulce, lo que corresponde con la disminución de energía que experimentaría ese mismo litro de agua dulce al precipitarse desde una altura de 240 (!) m. Claro está, esta disipación de energía no es evidente si observamos el tranquilo proceso de mezcla de aguas.

Nos preguntamos cómo podemos “cazar” aunque sea una fracción de esa disminución de energía libre para producir trabajo. Solo me centraré en metodologías relacionadas con lo nano. La inspiración vino probablemente de la tecnología de supercondensadores, bien establecida incluso desde el punto de vista comercial. Su fundamento se entiende si se considera que también se les llama *condensadores de doble capa eléctrica* y su estructura en estado de carga se corresponde efectivamente con la de una interfase cargada en contacto con una disolución (acuosa en nuestro caso, pero no necesariamente así); cada electrodo del condensador, en el caso más usual constituido por carbón activado, por tanto con elevada microporosidad y muy alta superficie específica, se carga con signo opuesto, creando dobles capas con la polaridad respectiva. Los dos electrodos están separados por una lámina no conductora que contiene la disolución. Se tendrá elevada capacidad si se dispone de mucha área interfacial (con frecuencia más de 1000 m²/g) y alta capacidad específica [38]. Respecto a esta última, la clave está en las propiedades de la interfase cargada, es decir, de la doble capa eléctrica.

La relación entre la densidad de carga superficial de la interfase, σ , y el potencial eléctrico superficial (con relación a la región alejada de la superficie) Ψ puede expresarse, de modo aproximado, como:

$$\sigma = \frac{2k_B T \epsilon \epsilon_0}{z e \lambda_{DCE}} \sinh \frac{z e \Psi}{2k_B T}$$

donde $\pm ze$ es la carga de los iones del medio, λ_{DCE} es el espesor de la doble capa eléctrica y los demás términos tienen su significado habitual. La capacidad específica resultante depende del potencial, de la concentración y tipo de iones, de la geometría de la interfase, y, muy importante, del tamaño medio de aquellos, dado que su tamaño finito afecta y mucho a la capacidad. La Fig. 18 incluye algunos de nuestros cálculos de capacidad por unidad de área interfacial [39]. Notemos cómo la capacidad puede ser en efecto muy elevada y además crece (hasta cierto valor del potencial) con la concentración iónica de la disolución, de modo que, en digamos agua de mar, el potencial será menor que en agua de río. Dado que el espesor de la doble capa λ_{DCE} es mayor en agua dulce, se puede decir que en este medio la capa se expande.

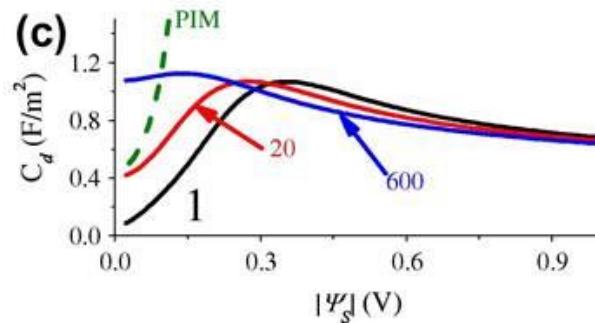


Fig. 18. Capacidad específica en función del potencial superficial para distintas concentraciones de NaCl (mM). PIM: aproximación de iones puntuales (PIM: *Point Ion Model*).



Fig. 19. Portada de JCIS con nuestra foto SEM de los electrodos con agua del Mediterráneo.

Por ello, el método que propusimos en el proyecto CAPMIX [40] recibió el nombre de CDLE (*Capacitive energy production by Double Layer Expansion*). Un par de electrodos porosos se pone en contacto con una disolución de elevada concentración salina (incluso probamos agua natural del Mediterráneo obtenida en Málaga, con todo lo que contenía, Fig. 19 [41]) y se cargan mediante una fuente externa hasta digamos 500 mV de diferencia de potencial. A carga constante (en circuito abierto) el agua de mar se sustituye por agua de río, con lo que la diferencia de potencial aumenta al disminuir la capacidad. Si ahora descargamos los electrodos en un circuito externo, se obtendrá corriente, es decir, energía, a un potencial más alto que el empleado para alimentar la carga. El resultado es un balance neto positivo de energía. Ha habido posteriormente muchos avances en la mejora del método, muy especialmente el uso de membranas cambiadoras de iones [42] y (una fructífera idea de una investigadora de nuestro grupo) de electrodos recubiertos de capas de polielectrolito o electrodos *soft* [43]. Con este método hemos obtenido nuestros mejores resultados, muy

especialmente si se combina con el efecto de la variación de temperatura: el ciclo tiene lugar entre agua salada a temperatura ambiente y agua dulce a temperatura de hasta 60 °C (otra idea desarrollada en el grupo).

§8. Decididos a pedir: agua limpia con garantía *nano*. ¿Por qué no?

No descubrimos nada, y menos en nuestra esquina sudeste de España [44], al afirmar que el uso responsable del agua y su purificación y reutilización constituyen un aspecto esencial para el desarrollo de nuestra sociedad. Considerando que las reservas de agua dulce del planeta son solo un 3 % del total de agua disponible, su obtención en condiciones adecuadas para el consumo y regadío constituye una idea más que atractiva que ha recibido atención creciente.

Como es sabido, el principal proceso que se usa con este objetivo es la *ósmosis inversa* (RO), que se ha convertido en la base de la mayoría de las instalaciones en todo el mundo, gracias al trabajo pionero de Loeb y Sourirajan [45], que transformaron los procesos de membrana desde la escala de laboratorio hasta la industrial. El método se basa en bombear la disolución salina a alta presión a través de una membrana semipermeable, dejando atrás hasta el 99 % del contenido salino y permitiendo el flujo de agua dulce [46]. Pero en 1960 Blair y cols. propusieron por primera vez lo que llamaron *desmineralización electroquímica del agua* [47], y ello constituyó el arranque de lo que hoy día se conoce como *desionización capacitiva* (CDI es su acrónimo), que se considera una alternativa de bajo costo y eficiente para la desalinización de aguas salobres (hasta 10 g/L de NaCl). En nuestro contexto, debe mencionarse que el método se basa, *como el de la producción de energía que hemos discutido*, en la elevada capacidad eléctrica de la doble capa eléctrica, y su consiguiente poder de adsorber cantidades comparativamente grandes de iones en solución. La Fig. 20 es un esquema del proceso

microscópico. De alguna manera esta es la clave de su escaso consumo de energía (en comparación con el de la RO): se extraen los iones del agua en lugar de extraer el agua de la disolución. Anderson *y cols.* [48] calcularon teóricamente la energía necesaria para producir 1 m³ de disolución de NaCl de 0.3 g/L partiendo de diferentes concentraciones. Estos autores concluyeron que hasta 5 g/l es factible usar CDI, si nos conformamos con una eficiencia del 70 %, un punto débil de la técnica. Solo si se alcanzan valores del 85 % es posible pensar en verdaderas aplicaciones más allá del laboratorio y el artículo científico de impacto. La Fig. 21 ilustra los procesos experimentales (paso simple o modo continuo) y la evolución de la conductividad de la disolución de salida con el tiempo.

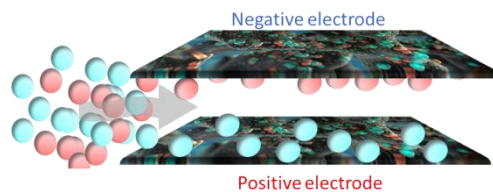


Fig. 20. Imagen esquemática del proceso de adsorción de iones en los poros de los electrodos de carga opuesta.

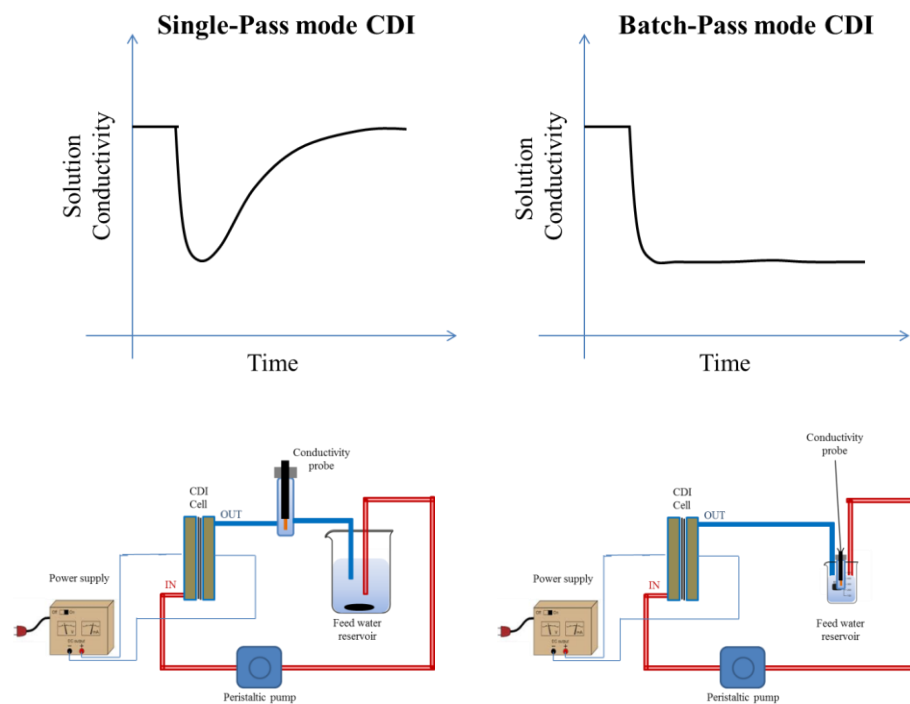


Fig. 21. Diagrama esquemático de los métodos de paso simple (izquierda) y continuo (derecha) en experimentos de CDI [49].

La información de la conductividad eléctrica es también la de la cantidad de sal adsorbida, que suele expresarse en forma de cociente entre dicha masa y la del material activo de los electrodos (*specific adsorption capacity*, o *SAC*). También en esta tecnología son de ayuda las membranas cambiadoras de iones (*membrane CDI*, MCDI), que casi duplican la cantidad adsorbida, como se puede ver en la Fig. 22 [49,50].

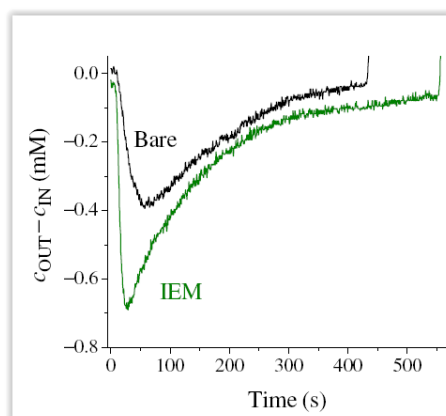


Fig. 22. Evolución de la concentración de salida sin (Bare) y con (IEM) membranas cambiadoras.

Con nuestra experiencia previa en el uso de electrodos tratados con polielectrolitos, fue inmediato modificar esta tecnología e introducir la que denominamos *soft-electrodes CDI* (SECDI,) [51] o incluso utilizar simultáneamente membranas y electrodos tratados [52]. Pudimos demostrar que el comportamiento de la desalinización es similar cualitativamente al obtenido con membranas, en el sentido de que se dificulta la presencia de coiones en la región de la disolución a la vez que se promueve el transporte de contraiones. Sin embargo, debe mencionarse una ventaja adicional: el recubrimiento con polielectrolitos produce hidrofiliación de los electrodos a la vez que “protege” la superficie de los mismos, minimizando las reacciones electroquímicas. Todo ello se consigue sin comprometer la estabilidad y reproducibilidad, siempre con una consistente mejora en la eliminación de sal, en comparación con los electrodos no tratados.

§9. Límites y limitaciones. Seguridad, accidentes, abuso

Permítanme poner aquí el punto final. Como el título indica, la *nanociencia* se considera ya una ciencia de pleno derecho, y no puede abarcarse en unas pocas (espero que no les hayan parecido excesivas) páginas. La elección que he hecho ha estado guiada por mi propia experiencia, y por tanto es manifiestamente incompleta y sesgada. Pero sea cual sea la parcela estudiada, hay un aspecto que no debemos ignorar: no hemos descrito la panacea, que todo lo cura sin riesgo ni error. Debemos pensar en las posibles consecuencias negativas, sobre todo para la salud humana y la conservación del medio ambiente. Ambas pueden verse seriamente afectadas por los que podrían ser enemigos invisibles. Baste un

ejemplo para comenzar. Cuando se escriben estas notas han transcurrido dos años en los que la Humanidad ha sufrido una incomparable pandemia que solo ahora, como se ha mencionado, parece encontrar una respuesta en las vacunas. Curiosamente, la nanociencia ha tenido que ver con el agente responsable de la infección, el virus SARS-Cov-2 y también con la posible respuesta, las vacunas basadas en ARN mensajero. El ARN debe administrarse de modo que llegue a las células sin ser atacado por el sistema inmune del paciente. Una de las maneras de conseguir este objetivo es hacerlo formar parte de una nanopartícula (Nature Nanotechnol. **15** (2020) 963 (Editorial)). En concreto, la de Pfizer-Biontech tiene al poli(etilenglicol) como parte de su estructura de transporte [53]. Esto le permite llegar a las células, pero, y este es el punto importante en conexión con el presente apartado, puede también producir reacciones de anafilaxis en personas alérgicas que incluso ponen en peligro la vida de esos pacientes. Recordemos también que la vacuna de Astra-Zeneca, que muchos de nosotros recibimos, produjo un pequeño número de casos de trombos que finalmente llevaron a la suspensión de su administración en España y en otros países.

Estos son casos especiales de algún modo, dada la velocidad récord con la que afortunadamente se desarrollaron estas vacunas. Pero el riesgo de *biotoxicidad* (*nanotoxicidad* se dice a veces) de las nanoestructuras sintéticas es un problema importante, dado que el número de partículas sintetizadas crece a un ritmo mucho más rápido que la investigación de sus efectos no deseados. De todas formas, la gravedad de algunas enfermedades (aparte de la COVID-19), notablemente el cáncer, hace que siga teniendo sentido explorar el uso de las nanoestructuras, incluso obviando a veces los riesgos. De hecho, hay un buen número de formulaciones diseñadas por métodos de la nanotecnología, que están aprobadas por la FDA o la EMA, para su empleo en humanos. Déjenme citar solo algunas:

| NP/fármaco | Fabricante | Uso |
|--|-----------------------|---|
| Liposoma- PEG/Doxorrubicina | Janssen | Cáncer de mama, mieloma, cáncer de ovarios |
| Albúmina/Paclitaxel | Celgene | Cáncer de mama en mujer adulta, no responsivo a otros tratamientos |
| Nanopartículas superpara- magnéticas recubiertas de Dextrano | Advanced Magnetics | Contraste en imagen por RMN |

¿Cuáles son los riesgos? Comenzando por los que afectan a nuestra salud –seamos egoístas: son los más importantes-, recordemos el recorrido de una nanopartícula desde que se inyecta en el organismo y llega a la célula diana [54]:

1. El primer problema son las proteínas plasmáticas (opsoninas) que hacen que en minutos las partículas sean reconocidas como blancos por los macrófagos del sistema inmune. Por ello, se han investigado métodos para retrasar este ataque y ganar tiempo para llegar al objetivo. Un camino esencial es el recubrimiento de las partículas con polietilenglicol (PEG), dextrano o quitosano, con pesos moleculares de unos 2 kD. Las características hidrofílicas de estos polímeros son fundamentales, pero también lo es la carga superficial, que se estudiará posteriormente. Recientemente [55] se ha demostrado, en el caso de partículas de plata, que el tratamiento superficial afecta considerablemente a la adsorción de proteínas del plasma sobre las partículas.

2. Los aspectos geométricos también tienen que entrar en consideración. El tamaño máximo está en las 15 micras, aproximadamente, que produce el taponamiento de capilares y puede ser fatal. El límite inferior está en los 5 nm, y las partículas con estas dimensiones serán eliminadas por los riñones. Incluso la forma ha recibido atención en aspectos relacionados con el arrastre hidrodinámico en la corriente sanguínea y, sobre todo, con la internalización celular. Como hemos mencionado, las proteínas plasmáticas (hay unas 3000 diferentes) se adsorberán sobre las partículas haciéndolas reconocibles por los fagocitos (sistema fagocítico mononuclear) que las atraparán y transportarán en poco tiempo al hígado y bazo. Por descontado, tanto el tamaño como la funcionalización afectarán al proceso de opsonización. Lo demostraron experimentalmente Lundqvist y cols. [56], utilizando poliestireno de distintos tamaños y grupos superficiales. Estos autores encontraron que la opsonización es mayor en partículas no tratadas y de mayor tamaño.
3. En general, la presencia de carga superficial aumenta las probabilidades de interacción entre las partículas y los componentes sanguíneos. De hecho, se ha encontrado que las partículas catiónicas producen más efectos adversos que las neutras o las aniónicas, principalmente por incremento de hemólisis y agregación plaquetaria. La situación es más crítica en la barrera sangre/cerebro (BBB), que solo las partículas neutras son capaces de mantener intacta, y que sufre daños importantes, por el contrario, en presencia de las negativas y positivas.
4. Antes de interactuar con las células, es necesario que las partículas que consiguen llegar al órgano diana (al tumor, en la mayoría de las aplicaciones buscadas), escapen del torrente sanguíneo. En el caso de

tumores hay dos aspectos que lo facilitan: las características del propio tumor y el tamaño de la partícula. Como Matsumura y Maeda mencionaron por primera vez [57], los vasos sanguíneos próximos al tumor están deficientemente formados, y dejan paso a las nanopartículas con facilidad (v. Fig. 23). Por otro lado, se dificulta la eliminación de los objetos nanométricos que entran en la célula tumoral, con lo cual permanecerán más tiempo en su interior. El efecto se denomina por ello EPR (*Enhanced Permeability and Retention*). Como consecuencia, el tejido tumoral puede retener moléculas grandes y NPs durante más tiempo que los tejidos normales. Nótese que los poros de los vasos determinan el tamaño de las partículas que se pueden extravasar: las ventanas son del orden de, como máximo 300-700 nm, aunque se suele admitir que el efecto se aprovecha mejor si las NPs usadas están en el intervalo 30-200 nm. Solo las partículas de unos 4 nm pueden penetrar en el núcleo. En cualquier caso, solo un 10 % (como mucho) de las partículas inyectadas llegarán a las células diana, y la mayoría acabarán en riñón, hígado y bazo. Por ello, se tiende cada vez más a usar partículas funcionalizadas de acuerdo con una aplicación concreta en lo que se denomina *active targeting*. Ya hemos mencionado el frecuente uso de las NPs de óxidos metálicos en el diseño de aplicaciones médicas. La gran mayoría son parcialmente solubles, por lo que surge la pregunta de si la posible toxicidad proviene de las propias partículas, de los iones o de ambos [58]. Sin duda, son los óxidos de hierro (por su carácter magnético) los más empleados, por lo que nos referiremos explícitamente a ellos. No solo hemos de considerar las partículas sino sus tratamientos superficiales. No son estos los óxidos más tóxicos; de hecho, aunque se consideran bastante seguros en general [59], no es absolutamente cierto que sean neutros. Sus efectos sobre

la célula o sobre el organismo en su conjunto no son totalmente conocidos. Mencionaremos algunos.

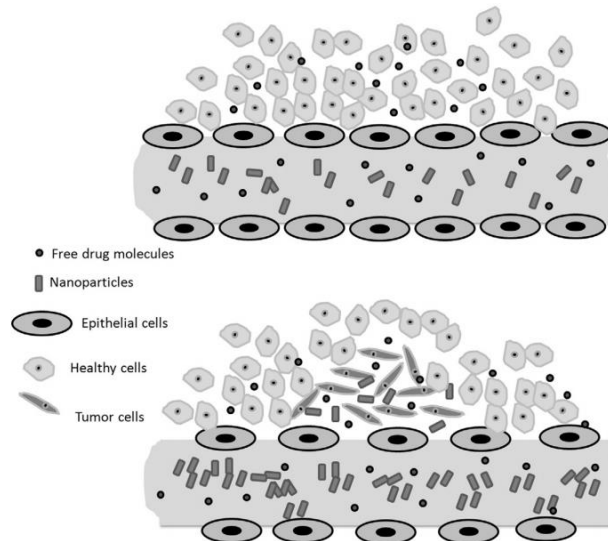


Fig. 23. Arriba: vaso normal, del que solo pueden escapar las moléculas libres de fármaco. Abajo: vaso fenestrado [54].

6. Uno de los efectos esperables es la generación de ROS (reactive oxygen species) [60]: se trata de iones oxígeno (oxígeno singlete o superóxido O_2^-) o radicales que contienen oxígeno (como hidroxilo), que de modo natural son subproductos de la respiración celular, pero que pueden generarse por la presencia de metales libres como Fe, Mn o Cu en la célula. Lo importante es que las especies ROS pueden provocar muerte celular por daño a proteínas, lípidos o ácidos nucleicos [61]. Sabella y cols. [62] han propuesto una explicación general para la toxicidad de nanopartículas que contienen metales en su composición, es decir, las de más interés para nuestro estudio, como hemos visto en apartados precedentes. Según estos autores, el ambiente ácido de los lisosomas es el responsable de que se liberen

iones en la célula cuando esta atrapa NPs (de metales, óxidos metálicos, semiconductores, etc., lo que incluye iones relativamente tóxicos como Ag^+ , Cd^{2+} , $\text{Fe}^{2+/3+}$, $\text{Au}^{1+/3+}$). Una vez que las partículas son internalizadas pueden liberar en el medio intracelular su carga tóxica tras ser descompuestas en el lisosoma (se habla de un **efecto caballo de Troya**). Es algo paradójico que el propio mecanismo de defensa de la célula (la degradación del material externo mediante el ataque ácido y la acción de las proteasas) pueda dar lugar a la muerte de la propia célula. Las determinaciones de viabilidad celular con células HeLa demuestran que la toxicidad ocurre para muchos tipos de NPs, en particular de magnetita; se ha encontrado claramente que la viabilidad aumenta (la toxicidad desaparece) si las células se someten a un tratamiento con inhibidores de la acidez de los lisosomas (agente *lisosomatrópico*).

7. Con esta hipótesis, si las partículas entran en la célula por endocitosis se producirán los procesos mencionados, mientras que si entran libremente (por mecanismos mediados por clatrin, caveolinas, etc.) la liberación de iones es mucho más limitada, lo mismo que los efectos tóxicos.
8. Déjenme mencionar aquí que un trabajo reciente de nuestro laboratorio y otros grupos de nuestra Facultad [63] demostró con claridad que el efecto de apoptosis celular asociado a la hipertermia magnética está en buena medida producido por especies ROS. La Fig. 24 demuestra que la viabilidad de las células tumorales se reduce cuando la concentración de magnetita es baja, a pesar de que el calentamiento producido por el campo magnético alterno (hipertermia magnética) es extremadamente pequeño (no más de $0.03\text{ }^{\circ}\text{C}$ por segundo). La misma Figura demuestra la considerable

producción de ROS y daño celular en presencia del campo magnético alterno.

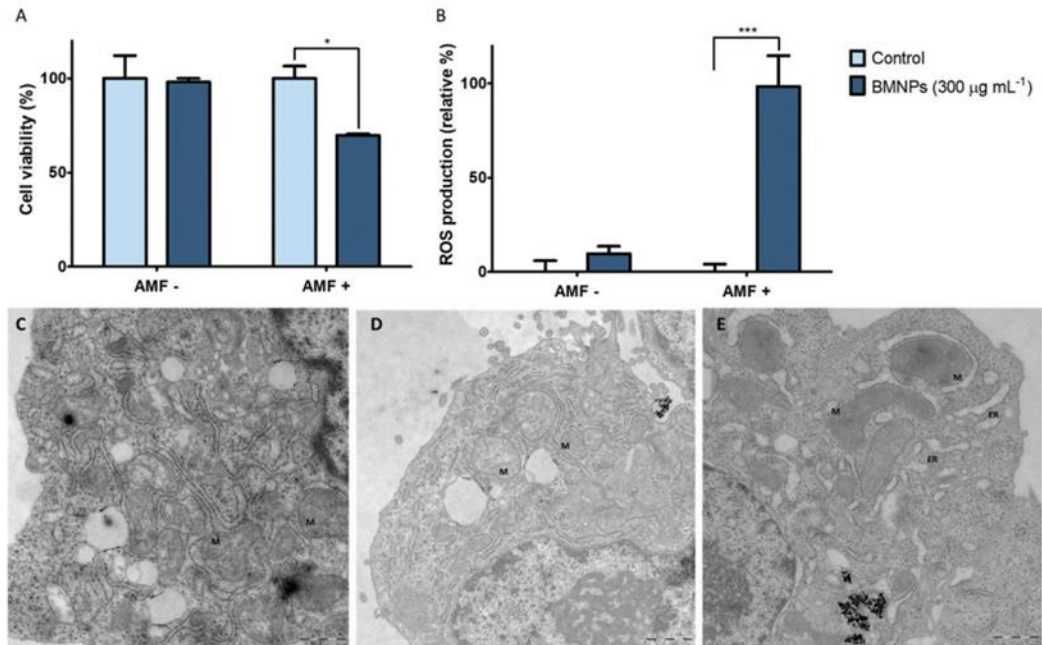


Fig. 24. Si la concentración de magnetita es pequeña (300 µg/mL), la viabilidad celular disminuye (A) por efecto de la elevada producción de ROS (b) en presencia del campo magnético alterno (AMF) aplicado. En C se presentan células control, en D células con NPs en su interior y en E las mismas, pero sometidas al campo. Los orgánulos (mitocondrias M) se deforman considerablemente [63].

9. Un posible efecto de gran importancia es la **genotoxicidad**. Cabe esperar que las NPs inorgánicas alteren las complejas vías de señalización intracelulares ya sea a través de la producción de ROS, ya mencionada, o por efecto directo de las partículas sobre el ADN. No hay datos definitivos, aunque sí parece probado que la localización perinuclear de endosomas conteniendo partículas puede afectar a la regulación transcripcional y la síntesis de proteínas. El efecto tóxico es más probable para partículas de unos 3 nm o menos,

capaces de penetrar en el propio núcleo, como es el caso de los quantum dots (QDs). Debido a su pequeño tamaño, la degradación de los QDs es aún más seria. Tanto a pH ácido como básico sufren desestabilización muy rápida liberando altos niveles del Cd presente con frecuencia en su composición.

Incluso las apreciadas nanopartículas de oro, que hemos denominado biocompatibles y que ofrecen tantas posibilidades por su facilidad de síntesis y amplia variedad de propiedades físicas, tienen su lado negativo [64]. Dejando aparte su tamaño, del que ya hemos hablado en general, es muy importante su recubrimiento superficial: con frecuencia se sintetizan usando un tensioactivo catiónico, CTAB, que se termina desorbiendo y pasando al medio celular y provocando muerte celular no asociada a las propias partículas. De ahí que se prefiera que las partículas de Au estén recubiertas de polímero y no de tensioactivo. El estudio citado demostró que incluso en este caso (PMA-oro) las partículas producían efectos citotóxicos cuando las células se incubaron durante 24 h con concentraciones de 200 nM o superiores. A 100 nM se detectan ya niveles de ROS que producen pérdida de membrana mitocondrial y rotura de la doble hélice del ADN. También se sugirió que por encima de 50 nM se producían efectos en el citoesqueleto, que afectan a la transmisión de señales intracelulares y llevan a un decrecimiento de la viabilidad celular. Todo ello es posible simplemente si se absorben intracelularmente en torno a tres partículas por célula, en promedio.

De interés para buena parte de nuestra investigación es el estudio realizado (imagino que con paciencia y dedicación de becarios/as y estudiantes de doctorado) por Kolosnjaj y cols. [65]. Estos autores investigaron **durante un año** el destino de nanopartículas oro/magnetita tras ser inyectadas en ratones por vía intravenosa, distinguiendo partículas

recubiertas de polímero anfílico o de PEG. Los resultados confirman que la magnetita se puede beneficiar del metabolismo orgánico del hierro, de modo que, aunque las propiedades superparamagnéticas se degradan al acumularse las partículas en el hígado y el bazo, se produce un aumento de la forma endógena del hierro almacenada en la ferritina. El estudio realizado a tan largo plazo demuestra que los componentes de las nanoestructuras oro/óxido de hierro experimenta un destino diferente tras la inyección. Así, lo que ocurre en primer lugar es la disolución del óxido de hierro y posteriormente se produce la degradación del oro, que disminuye su tamaño y da lugar a cadenas. La citada degradación ocurre en los lisosomas de las células del hígado o el bazo, lo que hace al oro más persistente en el organismo.

La toxicidad ambiental está mucho menos estudiada. En el medio ambiente atmosférico se encuentran partículas que van desde unos pocos nm hasta varias micras, y se calcula que se arrojan a la atmósfera unos 2500 millones de toneladas al año. De ellas, el 60 % corresponde a fuentes naturales (partículas de sal y de suelo, procedentes de océanos y tierras, respectivamente) y el resto son el resultado de la actividad humana, y son especialmente peligrosas para los ecosistemas, dado que tienen muy pequeño tamaño y proceden de actividades de producción intrínsecamente contaminantes en muchos casos. Las partículas de mayor tamaño provienen sobre todo de procesos naturales, y no son las más peligrosas, al contrario que ocurre con las denominadas PM2.5, de tamaño inferior a 2.5 micras. En la región de tamaños menores se encuentran las partículas producidas por nucleación, que suelen agregarse para dar tamaños mayores, pero que permanecen suspensión, salvo que sean barridas por la lluvia. Los recientes casos de combinación de lluvia y calima son buenos ejemplos de lo dicho. Volviendo a la época de pandemia de COVID 19, las PM2.5 se han asociado al transporte de viriones de SARS-COV-2, lo que da una idea de lo

peligrosas que pueden ser estas partículas. Incluso en ausencia de esta grave enfermedad, se consideran muy tóxicas como fuente de enfermedades pulmonares.

Las partículas constituyentes del aerosol atmosférico en el intervalo de tamaños mencionado incluirán primordialmente las procedentes de la combustión, tanto en procesos de gran escala (quemadores en centrales térmicas) como en los motores diésel. Puesto que los primeros están más localizados, nos centraremos en el caso de los motores. En ellos, el combustible se inyecta en la atmósfera de alta presión y temperatura producida por la compresión del aire en el cilindro, lo que induce la ignición espontánea del gasóleo, que luego continúa con la combustión de la mezcla del combustible con el aire. Las partículas producidas son sobre todo carbón no quemado debido a combustión incompleta, y están en el intervalo de tamaños que va desde unos pocos nm hasta 200 nm, dependiendo del régimen de funcionamiento del motor.

Dado que pasamos mucho tiempo en el interior del domicilio o la oficina, es necesario considerar si también hay NPs en esos medios. Y la respuesta es afirmativa [66], dado que se identifican fuentes que van desde el tóner de las impresoras hasta los virus pasando por las gotas de ambientadores, humidificadores o aerosoles higienizantes. Es interesante el caso de las fotocopiadoras e impresoras láser, que generan partículas en el entorno de los 30 nm cuando el dispositivo está imprimiendo. Estas NPs contienen vapor de agua y también compuestos no volátiles, particularmente el altamente cancerígeno estireno.

La propia industria de producción de NPs es fuente de contaminación ambiental por éstas. Normalmente los procesos se llevan a cabo en cámaras cerradas, por lo que la contaminación se producirá en casos de rotura de la estanqueidad o cuando las partículas se manipulan para secarlas,

introducirlas en envases o contenedores, etc. Si se respetan los criterios de seguridad, no se producirá el escape, salvo accidente.

§10. En fin, ¿qué podemos esperar?

Termino ya esta breve revisión, sesgada como decía por mi experiencia y la de todos los miembros del grupo durante tantos años, acerca de lo que podemos hacer en nanociencia. Queda abierta la pregunta ¿qué puede la nanociencia hacer por nosotros?, ¿qué hará en el futuro? Otros investigadores, de mayor autoridad [67,68], han reflexionado sobre cómo la nanociencia y la nanotecnología pueden ser útiles a la humanidad en la próxima década. Yo creo que lo harán extensamente, dado que en este campo se han construido multitud de grupos interdisciplinares cuyos miembros han intercambiado lenguaje y conocimiento. Un pionero de nuestro campo, el profesor Rice Smalley, de la Rice University, propuso una lista de retos de la humanidad en los que podríamos contribuir desde esta esquina del conocimiento:

- Energía
- Agua
- Medio ambiente
- Pobreza
- Enfermedad
- Educación
- Demografía
- ...

En algunos de estos campos se puede ser más concreto, intentando prever qué nos deparará la ciencia de lo *nano*. En términos muy generales,

el desarrollo de materiales nanométricos se extiende a todos ellos como herramienta esencial. Aquí podrían citarse:

- Procedimientos de síntesis que lleven a una librería de estructuras bien definidas en cuanto a forma, composición, tamaño, etc.
- Mejoras en la nanofabricación, en términos de escalado, eficiencia energética, control del proceso.
- Aprovechamiento de las fuentes naturales para producir las nanoestructuras.
- Aplicación sistemática de métodos computacionales que amplíen las vías de búsqueda de nanocompuestos más allá de las directamente accesibles en el laboratorio.

En diferentes campos esperamos que estas herramientas nos lleven al progreso de nuestro conocimiento y el diseño de aplicaciones realistas. Así:

Electrónica: dispositivos y fabricación. Me mantengo otra vez prudentemente a este lado de la verja: ya hemos mencionado el escalado hasta 20 nm², la integración creciente, el paso a dispositivos 3D. Ello aumentará nuestra eficiencia en el diseño de redes neuronales, computación cuántica, sistemas holográficos, minería de grandes datos, etc.

Energía. Como hemos visto en este (seguramente largo) relato, la elevada densidad de área superficial y las propiedades físicas de las interfaces nanométricas prometen tecnologías que capturen, conviertan o almacenen energía de forma eficiente. Además, pueden servir de transductoras de energía, intercambiando entre sí algunas fuentes como la radiante, química, mecánica, térmica, eléctrica, etc. En este sentido, también está lejos de mi experiencia la energía solar fotovoltaica, dominada por el silicio hasta ahora, pero limitada en su eficiencia. Ojalá podamos obtener más fracción de la potencia que nos llega del sol, unos cien millones de teravatios, que en una

hora permitirían suministrar toda la energía que necesitamos en un año. Alrededor de un tercio está en el infrarrojo, es decir, por debajo del gap del silicio. Alguna ruta propuesta sugiere el uso de quantum dots capaces de capturar y convertir la radiación infrarroja. Si se trata de *almacenar* energía, ya hemos mencionado las técnicas electroquímicas asociadas a baterías y, en nuestro caso, a supercondensadores. La tecnología de electrodos, la selección correcta de materiales y la metodología de integración tendrán la respuesta de mejora deseada. Se ha sugerido que el talón de Aquiles está en durabilidad y estabilidad. Incluso en nuestra experiencia de laboratorio, hemos detectado que la realización de repetidos ciclos de carga/descarga tiene efecto significativo en la estabilidad química del material activo.

El medio ambiente. La captura y *secuestro* de CO₂ es sin duda un modo de reducir el efecto de la actividad humana sobre el calentamiento global. El primer reto al que nos enfrentaremos es la escala, dado el número de toneladas de este gas expulsadas anualmente a la atmósfera. Hay variedad de métodos propuestos (fijación química, fisisorción, conversión catalítica en biofuel, entre otros.) Es inmediato que se necesitará una elevada cantidad de superficie, lo que nos lleva de nuevo a materiales con alta microporosidad, incluyendo curiosamente al modesto carbón activado, con una alta proporción de poros con tamaño inferior al nm. En este sentido, un grupo de la institución de investigación Wetsus, en Holanda, consiguió además obtener energía por los métodos capacitivos que hemos descrito hace un momento [69].

Nanomedicina. Sin duda, uno de los campos más prometedores de aplicación. Hablamos del diseño de nanopartículas concebidas como instrumentos para hacer frente a la enfermedad y proteger la salud humana. Como se ha visto, el cáncer seguramente figurará entre las dianas fundamentales, pero habrán de resolverse todavía problemas como la inyección directa en el enfermo y no simplemente el ensayo con animales

de investigación. Ello exigirá minimizar la toxicidad, incrementar la estabilidad en el medio inter- e intracelular, y mejorar nuestro control de la liberación de la carga útil. A esto habrá que añadir la adición en superficie de ligandos específicos para tipos concretos de cáncer o el control de la forma, el tamaño o la resistencia mecánica para atravesar membranas celulares u otras barreras.

Y, por supuesto, la **educación**. Un posible camino, el más frecuente en la actualidad, sería formar estudiantes en distintos campos generales (física, química, ingeniería, biología, medicina, bioquímica) y facilitar la transferencia horizontal de conocimientos. La alternativa sería una titulación específica, que, en nuestro país, aunque existe a nivel de máster, no está accesible como grado. No hay opinión definitiva al respecto. La percepción pública y la comprensión social de la nanociencia es aún problemática, pues, aunque determinados hallazgos atraen gran interés, no son suficientes para hacer llegar a nuestros conciudadanos la conciencia del progreso, los retos y capacidad que van asociados a la nanotecnología. Nuestro papel como científicos del área es el de investigar y hacer avanzar esta ciencia, pero también el de darla a conocer.

Termino como empecé. Dando las gracias a los presentes por su generosidad y paciencia y citando de nuevo al maestro:

Bástele a cada cual su propio mérito. Harto pagado
queda el maestro con la satisfacción de haber
despertado actividades latentes y formado
mentalidades creadoras.

Santiago Ramón y Cajal. *Reglas y consejos
sobre investigación científica.*

§11. Notas y Bibliografía

- [1] H. De Waard. *Some limitations and principles of nanosecond time measurement in nuclear physics*. Nuclear Instr. **2** (1958) 73.
- [2] G. Binnig, C. F. Quate, Ch. Gerber. *Atomic force microscope*. Phys. Rev. Lett. **56** (1986) 930.
- [3] C.L. Hemenway, L. Phillips, E.F. Fullam *Nanometeorites*. Nature **190** (1961) 897.
- [4] E. Regis. *Nano. The emerging science of nanotechnology*. Little, Brown & Co., Boston (1995).
- [5] H. Weller. *Quantum size colloids: from size-dependent properties of discrete particles to self-organized superstructures*. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. **3** (1998) 194-199.
- [6] M. Ortega Muñoz y cols. *Acid anhydride coated carbon nanodots: activated platforms for engineering clicked (bio)nanoconstructs*. Nanoscale **11** (2019) 7850-7856.
- [7] F. Beuneu, P. Vajda. *Quantum properties of nanoscale metallic Li colloids formed by electron irradiation in LiF*. Solid State Comm. **128** (2003) 329-333.
- [8] P.T. Hammond. *A growing place for nano in medicine*. ACS Nano **8** (2014) 7551-7552.
- [9] J.D.G. Durán, J.L. Arias, V. Gallardo, A.V. Delgado. *Magnetic colloids as drug vehicles*. J. Pharm. Sci. **27** (2008) 2948-2983.
- [10] G. González-Martín, I. Merino, M.N. Rodríguez-Cabezas, M. Torres, R. Núñez, A. Osuna. *Characterization and trypanocidal activity of nifurtimox-containing and empty nanoparticles of polyethylcyanoacrylates*. J. Pharm. Pharmacol. **50** (1998) 29-35.
- [11] B. Pelaz y cols. *Diverse applications of nanomedicine*. ACS Nano **11** (2017) 2313-2381.
- [12] J.L. Arias, V. Gallardo, S. Gómez-Lopera, A.V. Delgado. *Loading of 5-Fluorouracil to Poly(ethyl-2-cyanoacrylate) Nanoparticles with a Magnetic Core*. J. Biomed. Nanotechnol. **1** (2005) 214-223.
- [13] J.L. Arias, F. Linares-Molinero, V. Gallardo, A.V. Delgado. *Study of carbonyl iron/poly(butylcyanoacrylate) (core/shell) particles as anticancer drug delivery systems - Loading and release properties*. Eur. J. Pharm. Sci. **33** (2008) 252-261.
- [14] J.L. Arias, M. López-Viota, A.V. Delgado, M.A. Ruiz. *Iron/ethylcellulose (core/shell) nanoplatform loaded with 5-fluorouracil for cancer targeting*. Colloids Surf. B **77** (2010) 111-116.

- [15] C. Lorente y cols. *Formulation and in vitro evaluation of magnetoliposomes as a potential nanotool in colorectal cancer therapy*. *Colloids Surf. B* **171** (2018) 553-565.
- [16] W.C.W. Chan, A. Khademhosseini, W. Parack, P.S. Weiss. *Cancer: Nanoscience and Nanotechnology Approaches*. *ACS Nano* **11** (2017) 4375-4376.
- [17] J. Salcedo, A. Delgado, F. González-Caballero. *Electrokinetic detection of the phase-transition of anhydrous cholesterol around human-body temperature*. *J. Colloid Interface Sci.* **132** (1989) 279-282.
- [18] A. Delgado, V. Gallardo, J. Salcedo, F. González-Caballero. *A study of the electrokinetic and stability properties of nitrofurantoin suspensions .1. Electrokinetics*. *J. Pharm. Sci.* **79** (1990) 82-86.
- [19] P. Vera, J. Salcedo, A. Delgado, M.A. Ruiz, V. Gallardo. *Adsorption of betamethasone disodium phosphate on ethylcellulose latex: An electrokinetic study*. *J. Pharm. Sci.* **85** (1996) 468-472.
- [20] S.A. Gómez-Lopera, R.C. Plaza, A.V. Delgado. *Synthesis and characterization of spherical magnetite/ biodegradable polymer composite particles* *J. Colloid Interface Sci.* **240** (2001) 40-47.
- [21] R.C. Plaza, S.A. Gómez-Lopera, A.V. Delgado. *Magnetic Properties of Composite Hematite/ Yttrium Oxide Colloidal Particles*. *J. Colloid Interface Sci.* **240** (2001) 48-53.
- [22] J.L. Arias, V. Gallardo, S.A. Gómez-Lopera, A.V. Delgado. *Loading of 5-Fluorouracil to Poly(ethyl-2-cyanoacrylate) Nanoparticles with a Magnetic Core*. *J. Biomed. Nanotechnol.* **1** (2005) 214-233.
- [23] K. Rudzka, A.V. Delgado, J.L. Viota. *Maghemite Functionalization for Antitumor Drug Vehiculization*. *Mol. Pharm.* **9** (2012) 2017-2028.
- [24] Y. Zhang y cols. *Study of Fluorescence and CT Bimodal Imaging of Ultrasmall Gold Nanoclusters*. *Acta Chimica Sinica* **76** (2018) 709-714.
- [25] G. Iglesias y cols. *Magnetic hyperthermia with magnetite nanoparticles: electrostatic and polymeric stabilization*. *Colloid Polym Sci.* **294** (2016) 1541-1550.
- [26] G.R. Iglesias y cols. *Enhancement of Magnetic Hyperthermia by Mixing Synthetic Inorganic and Biomimetic Magnetic Nanoparticles*. *Pharmaceutics* **11** (2019) 11060273.
- [27] F. Oltolina y cols. *Biomimetic Magnetite Nanoparticles as Targeted Drug Nanocarriers and Mediators of Hyperthermia in an Experimental Cancer Model*. *Cancers* **12** (2020) 2564.
- [28] C.S. Enwemeka. *Attenuation and penetration of visible (632.8 nm) and invisible infra-red (904 nm) light in soft tissues*. *Laser Therapy* **13** (2001) 95-101.

- [29] S.K. Sharma *y cols.* *Nanoparticles-based magnetic and photo induced hyperthermia for cancer treatment.* Nano Today **29** (2019) 100795.
- [30] X. Zhen *y cols.* *Recent advances in cell membrane–camouflaged nanoparticles for cancer phototherapy.* Small **15** (2019) 1804105.
- [31] J. Tang *y cols.* *Magnetite Fe₃O₄ nanocrystals: spectroscopic observation of aqueous oxidation kinetics.* J. Phys. Chem. B **107** (2003) 7501-7506.
- [32] M. Lázaro-Callejón. *Nanopartículas de magnetita para fototerapia e hipertermia magnética. Fundamentos y evaluación experimental.* Trabajo Fin de Grado en Física, Universidad de Granada, 2021.
- [33] P. Arenas-Guerrero. *Electro-optical behaviour of non-spherical particles under alternating fields.* Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 2018.
- [34] J. García-Guirado, R.A. Rica *y cols.* *Overcoming Diffusion-Limited Biosensing by Electrothermoplasmonics.* ACS Photonics **5** (2018) 3673-3679.
- [35] C.R. Kagan *y cols.* *Nano Day: Celebrating the Next Decade of Nanoscience and Nanotechnology.* ACS Nano **10** (2016) 9093-9103
- [36] R.E. Pattle, *Production of electric power by mixing fresh and salt water in the hydroelectric pile.* Nature **174** (1954) 660-660.
- [37] D. Brogioli, A. La Mantia, *Capacitive Energy Extraction From Double Layer Expansion (CDLE)*, en (S. Ahualli, A.V. Delgado, Eds.) *Charge and Energy Storage in Electrical Double Layers*, Pergamon Press-Elsevier, London (2018), cap. 5.
- [38] S. Ahualli *y* A.V. Delgado, *Fundamentals of the Electrical Double Layer*, en (S. Ahualli, A.V. Delgado, Eds.) *Charge and Energy Storage in Electrical Double Layers*, Pergamon Press-Elsevier, London (2018), cap. 1.
- [39] M.L. Jiménez *y cols.* *Predictions of the maximum energy extracted from salinity exchange inside porous electrodes.* J. Colloid Interface Sci. **402** (2013) 430-439.
- [40] <http://www.capmix.eu/>, visitada el 22 de Agosto de 2021.
- [41] M.M. Fernández *y cols.* *Multi-ionic effects on energy production based on double layer expansion by salinity exchange.* J. Colloid Interface Sci. **446** (2015) 335-344.
- [42] B.B. Sales *y cols.* *Direct Power Production from a Water Salinity Difference in a Membrane-Modified Supercapacitor Flow Cell.* Env. Sci. Technol. **44** (2010) 5561-5565.
- [43] S. Ahualli *y cols.* *Polyelectrolyte-coated carbons used in the generation of blue energy from salinity differences.* PCCP **16** (2014) 25241-25246.
- [44] Cuando escribimos estas líneas se producía en el Mar Menor un desastre ecológico que costó la vida a toneladas de peces por eutrofización de las aguas de la laguna.

- [45] S. Loeb y S. Sourirajan. *Saline water conversion-II*. Adv. Chem. Ser. **38** (1964) 117-132.
- [46] M.A. Shannon y cols. *Science and technology for water purification in the coming decades*. Nature **452** (2008) 301-310.
- [47] B.B. Arnold y cols. *Studies on electrochemistry of carbon and chemically modified carbon surfaces*. J. Phys. Chem. **65** (1961) 135-138.
- [48] M.A. Anderson y cols. *Capacitive deionization as an electrochemical means of saving energy and delivering clean water. Comparison to present desalination practices: will it compete?* Electrochim. Acta **55** (2010) 3845-3856.
- [49] S. Ahualli y cols. *Principles and theoretical models of CDI: experimental approaches*, en (S. Ahualli, A.V. Delgado, Eds.) *Charge and Energy Storage in Electrical Double Layers*, Pergamon Press-Elsevier, London (2018), cap. 8.
- [50] S. Porada y cols. *Review on the science and technology of water desalination by capacitive deionization*. Progr. Mater. Sci. **58** (2013) 1388-1442.
- [51] S. Ahualli y cols. *Use of soft electrodes in capacitive deionization of solutions*. Environ. Sci. Technol. **51** (2019) 5326-5333.
- [52] S. Ahualli y cols. *Assembly of Soft Electrodes and Ion Exchange Membranes for Capacitive Deionization*. Polymers **11** (2019) 1556.
- [53] <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/suspicious-growth-nanoparticles-pfizer-s-covid-19-vaccine-trigger-rare-allergic-reactions>
- [54] A.V. Delgado y cols. *Particle geometry, charge, and wettability: The fate of nanoparticle-based drug vehicles*. En: *Colloid and Interface Science in Pharmaceutical Research and Development* (Ed. H. Ohshima), cap. 21. Elsevier, London (2014).
- [55] M. Barabalinardo y cols. *Surface properties modulate protein corona formation and determine cellular uptake and cytotoxicity of silver nanoparticles*. Nanoscale **13** (2021) 14119-14129.
- [56] M. Lundqvist y cols. *Nanoparticle size and surface properties determine the protein corona with possible implications for biological impacts*. PNAS **105** (2008) 14265.
- [57] Y. Matsumura, H. Maeda. *A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs*. Cancer Res. **46** (1986) 6387-6392.
- [58] V. Valdiglesias y cols. *Are iron oxide nanoparticles safe? Current knowledge and future perspective*. J. Trace Elements Med. Biol. **38** (2016) 56.
- [59] H.A. Jeng, J. Swanson. *Toxicity of metal oxide nanoparticles in mammalian cells*, J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng. **41** (2006) 2699.
- [60] R.L. Auten, J.M. Davis. *Oxygen Toxicity and Reactive Oxygen Species: The Devil Is in the Details*. Pediatr. Res. **66** (2009) 121.

- [61] S.J. Soennen y cols. *Cellular toxicity of inorganic nanoparticles: Common aspects and guidelines for improved nanotoxicity evaluation*. Nano Today **6** (2011) 446.
- [62] S. Sabella y cols. *A general mechanism for intracellular toxicity of metal-containing nanoparticles*. Nanoscale **6** (2014) 7052.
- [63] A. Sora-Leyva y cols. *Reactive oxygen species (ROS) production in HepG2 cancer cell line through the application of localized alternating magnetic field*. J. Mater. Chem. B **8** (2020) 7667.
- [64] S. Soenen y cols. *Cytotoxic effects of gold nanoparticles: a multiparametric study*. ACS Nano **6** (2012) 5767-5783.
- [65] J. Kolosnjaja y cols. *The one year fate of iron oxide coated gold nanoparticles in mice*. ACS Nano **9** (2015) 7925-7939
- [66] M. Naito y cols. (Eds.) *Nanoparticle Technology Handbook*. 3rd. Edition. Cap. 7: *Environmental and Safety Issues With Nanoparticles*. Elsevier, Londres (2018).
- [67] W.J. Parak y cols. *Grand Challenges for Nanoscience and Nanotechnology*. ACS Nano **9** (2007) 6637-6640 (Editorial).
- [68] C.R. Kagan y cols. *Nano Day: Celebrating the Next Decade of Nanoscience and Nanotechnology*. ACS Nano **10** (2016) 9093-9103.
- [69] L. Legrand y cols. *Electrical energy from CO₂ emissions by direct gas feeding in capacitive cells*. Electrochim. Acta **319** (2019) 264 276.

**Contestación al discurso de Ingreso en la Academia de Ciencias
Matemáticas, Físico-Químicas y Naturales de Granada del Ilmo.
Sr. D. Ángel Delgado Mora**

Excmo. Sr. D. Fernando Gonzalez Caballero

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Ciencias de Granada,

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,

Queridos familiares y amigos del Profesor Delgado Mora,

Sras. y Sres.,

Hoy es para mí, una vez más, un día muy especial y también muy deseado, en el que un querido compañero recibe el reconocimiento de la comunidad que integra a todos los miembros de esta Academia de Ciencias. Por ello, quiero comenzar esta breve intervención, reiterando mi agradecimiento a mis compañeros académicos, que han tenido la amabilidad de encomendarme la atractiva, pero a la vez exigente, tarea de contestar al discurso que acabamos de escuchar, a la vez que destacar las cualidades del nuevo Académico, Ilmo. Sr. D. Ángel Delgado Mora.

Hoy recibimos a una personalidad distinguida en el ámbito de las ciencias físico-químicas, pero también distinguida por su compromiso social y de servicio público. Ambas actividades, desarrolladas sin interrupción desde su llegada a la Universidad de Granada, han hecho del Profesor Delgado una de las personalidades reconocidas y valoradas en el

contexto internacional de su actividad científica, pero también reconocidas y, yo diría también, más queridas en el ámbito docente y del alumnado de nuestra Universidad.

Permítanme, en primer lugar, delinear con cierto detalle algunos de los rasgos de la personalidad más característicos del nuevo Académico, así como de su trayectoria científica que, por extensa, procuraré esbozar con la mayor concreción posible.

Ángel Delgado es extremeño de nacimiento, pero andaluz de adopción, porque desde muy pequeño, según él refiere,¹ vivió en Linares. Llegó a Granada en 1973 para cursar los estudios de Física, año aquel en el que comenzaban estos estudios en nuestra Universidad. El nuevo Académico, por tanto, formó parte de la primera promoción de físicos formados en Granada y que, de forma tan decisiva y brillante, contribuyeron, en primer lugar, a la consolidación de los estudios de Física, y posteriormente a la creación de nuevos estudios, como fueron la Diplomatura de Informática (1985), y posteriormente los cursos superiores de Ingeniería (1988-1989), que hoy se integran en la ETS de Ingenierías Informática y de Telecomunicación; o bien las Ingenierías de Electrónica, y el posterior Grado en Ingeniería Electrónica Industrial.

Acabados sus estudios, se incorporó al entonces Departamento de Termología. Refiere Ángel Delgado a sus amigos que el Profesor Pardo, el entonces director del Departamento, lo llamó la tarde posterior a la publicación de las calificaciones del examen de Licenciatura para ofrecerle ser ayudante de clases prácticas. La anécdota de aquella conversación, que referiré con el permiso de Enrique Hita, allí presente, es la “famosa frase” “...y si no, para mí”, que él posiblemente no recordará.

¹ Comunicación personal.

Licenciado en 1978 y Doctor por la Universidad de Granada en 1984, ambos con Premio Extraordinario, Ángel Delgado comenzó una etapa de formación con estancias en los centros de investigación sobre ciencia de coloides más avanzados del momento. Así, en Bristol (Reino Unido), en el laboratorio del Profesor Ronald H. Ottewill, aprendió las técnicas de síntesis de esferas de poliestireno y el análisis de su estabilidad mediante experimentos de turbidez de suspensiones. Pero, como él mismo refiere con frecuencia, lo que aquella primera experiencia le supuso fue el “que cuando sales al extranjero tienes que aprender a buscarte la vida”. De manera casi inmediata, tomó una decisión que sin duda marcaría su trayectoria científica en los años que siguieron, y fue marcharse becado por el Ministerio correspondiente a la Clarkson University, en Potsdam, NY (EEUU), para trabajar con el Profesor Egon Matijevic, reconocido por su actividad de preparación y caracterización de las más variadas nanopartículas inorgánicas, con gran facilidad, fiabilidad y control de forma y tamaño. Mi amigo y colega refiere de aquella época que Matijevic “era feliz de ver al español trabajar los domingos”.² Pero, fue algo más, porque aquella estancia supondría el inicio de una fructífera línea de investigación que Ángel impulsó junto a colegas de la Facultad de Farmacia, en la que se usaban las nanopartículas como vectores de fármacos y se caracterizaban sobre la base de sus propiedades eléctricas interfaciales.

Una de las familias de partículas que Ángel aprendió a preparar fueron las magnéticas (en realidad, ferrimagnéticas, magnetita) que hoy son uno de los núcleos de la investigación del Grupo que lidera. Con ellas se iniciaría una fructífera línea de investigación en magnetorreología así como una importante colaboración con el grupo del Profesor Bossis en la Universidad de Niza Sophia Antipolis, en Francia. Por otra parte, estas

² Comunicación personal.

partículas empezaron también a usarse como vehículos de transporte y liberación controlada de fármacos, en particular antitumorales, para pasar luego a aplicar campos magnéticos alternos diseñados para calentar dichas células tumorales hasta la apoptosis, la llamada *hipertermia magnética*. Todo ello, qué duda cabe, en el contexto de una labor de investigación en la que la excelencia del trabajo desarrollado por los miembros del grupo ha sido esencial.

Otro punto de inflexión en la trayectoria del Profesor Delgado lo marca el año sabático disfrutado por el Profesor Vladimir Shilov, del Instituto de Química Biocoloidal de Kiev, Ucrania, en 1999. El Profesor Shilov lo introdujo en aspectos físicos teóricos de las propiedades de dispersión dieléctrica de suspensiones, tema en el que la cantidad y calidad de sus publicaciones y de tesis doctorales dirigidas es excepcional. Aprovecho este momento para desearle, en la distancia, al Profesor Shilov, que fue reconocido por esta Academia como Académico Correspondiente de la misma (medalla C-9) en 2000, que tenga la paz que ha debido buscar en Israel junto a parte de su familia, al haber sido forzado a abandonar su casa por la inhumana invasión militar rusa de su país.

Otra importante colaboración con el Profesor Emil Chibowski, de la Universidad María Curie-Sklodowska de Lublin, en Polonia, también Académico Correspondiente de nuestra Academia (medalla C-14) desde 2009, le permitió a Ángel, y en consecuencia a todo el Grupo de investigación, introducirse en otra línea de investigación en el campo de la física de interfaces, y así profundizar en el estudio de interacciones no-clásicas entre partículas y en la búsqueda de su confirmación experimental en diversos sistemas de interés.

Los últimos 10 años de la actividad científica del Profesor Delgado han supuesto un nuevo vuelco en el ámbito de sus intereses, fruto éste de

la colaboración con colegas de la Universidad de Milán, los Profesores Francesco Mantegazza y Tommaso Bellini, que ha fructificado en la participación en el proyecto europeo *Capmix*, del VII Programa Marco. Refiere el Profesor Delgado que “se llenó así una oculta aspiración (similar a la de publicar en *Nature*, que no llegó a cumplirse), que además supuso dar un gran salto en el campo de las aplicaciones de las propiedades de las interfases con las que empezó, dirigido en este caso a la producción de energía limpia, nada menos”.³ Y acaba diciendo: “es ésta una gran experiencia que se continúa en la actualidad con la línea de desalinización de disoluciones por métodos capacitivos, en las que ahora estoy muy involucrado”.

Sras. y Sres., son éstas palabras que resumen la actitud de búsqueda permanente de la excelencia académica y de servicio a la comunidad a través de la Ciencia, a la que él ha contribuido y sigue contribuyendo con su esfuerzo y, déjenme que lo diga aquí, también con su excepcional brillantez. Los números son fríos, pero también son indicadores de una trayectoria académica. Les doy algunos: Catedrático de Universidad desde hace veinticinco años, ha publicado 260 artículos JCR, 220 comunicaciones a congresos (un 50% orales) y 24 tesis doctorales dirigidas. Ha participado en 26 proyectos de investigación financiados en concurrencia competitiva, y ha sido/es miembro del comité editorial de la revista *Journal of Colloid and Interface Science*, y de *Scientific Reports* (del Grupo *Nature*). Desde 2010 es también miembro del *Electrokinetic Phenomena International Advisory Board*, que coordina las actividades de la ELKIN Association. En la Universidad de Granada, es miembro del Consejo Asesor de Doctorado y Coordinador del Programa de Doctorado Física y Ciencias del Espacio. Otros índices de

³ Comunicación personal.

calidad de su producción científica de uso habitual son: índice -h: 46; número total de citas 10.175, y seis sexenios de investigación.

Compartiré ahora con ustedes algunas reflexiones en torno al tema elegido por el nuevo Académico para su discurso. Con mucho acierto, dedicarle atención a la *nanociencia* y al fascinante mundo que ésta ha abierto en nuestros días es algo de agradecer a nuestro nuevo Académico. Y también se agradece, por qué no, el estilo y la forma tan didáctica de presentar temas que en modo alguno son fáciles de interpretar.

La primera cuestión que plantea el Profesor Delgado es muy atractiva para un científico: ¿Dónde se coloca la nanociencia, en el contexto descriptivo de los principios de la física clásica o en el de los más “afinados” de la física cuántica? Porque, como acabamos de escuchar, haciendo referencia a la transición desde lo que supuso “ver lo nano”, hasta lo que se convirtió luego en “fabricar en nano”, hubo una serie de contribuciones científicas que en definitiva modelaron la aparición de una nueva rama de la Ciencia, la Nanociencia. Así, después de las tempranas observaciones del movimiento de granos de polen dispersos en agua realizadas por Robert Brown en 1827, el primer cuarto del siglo XX fue testigo de una auténtica revolución en muchas áreas de la Física, también en ésta que comentamos.

Porque, efectivamente, como se ha mencionado en el discurso, en 1905 Albert Einstein dio la primera explicación teórica de lo que hoy conocemos como *movimiento browniano*, y en 1908 los experimentos de Jean Perrin supusieron la verificación de las predicciones de Einstein, resolviendo así la disputa que había durado un siglo sobre la teoría atómica formulada por John Dalton.⁴ Los resultados de estos experimentos y su

⁴ En otro contexto, Perrin, en un momento tan temprano como 1919, se dio cuenta de que la masa de un átomo de helio es menor que la de cuatro átomos de hidrógeno, y que la equivalencia entre masa y energía de Einstein implicaba que la *fusión nuclear* podría liberar suficiente energía para hacer brillar las estrellas durante miles de millones de años.

interpretación, reconocidos con el Nobel de Física en 1926, fueron aceptados también como prueba de la *existencia de las moléculas*.

Como he mencionado, aquellas primeras tres décadas del pasado siglo, fueron realmente prodigiosas para la Ciencia. En particular, durante esos años, y *en paralelo* al nacimiento de la nueva ciencia de “lo nano”, que estamos describiendo, debemos recordar que científicos como Einstein estaban *reconvirtiendo*, o reformulando, *la física clásica de Newton*, mientras que otros como Max Planck, Niels Bohr, Max Born, Werner Heisenberg, Erwin Schrödinger o Louis de Broglie impulsaban una revolución científica con el nacimiento de *una física de aplicación exclusiva al átomo, la mecánica cuántica*.

Como el Profesor Delgado ha destacado en su discurso, en los orígenes de la “nanociencia” (ver-lo-nano) hay que situar como experimento decisivo el realizado en 1912 por científicos de una universidad, la de Múnich, sin el concurso de la cual no se entendería lo que la “nueva ciencia” sería años después, incluyendo la “nano”. Max T. F Laue, discípulo de Max Plank en Berlín, Walther Friedrich, ayudante de Arnold Sommerfeld y Paul Knipping, doctorando de Röntgen, todos ellos pertenecientes a dicha universidad, realizaron unos experimentos de difracción de rayos X sobre monocristales de sulfato de cobre, que fueron decisivos para la interpretación del mundo físico tal como hoy lo conocemos. Estos experimentos, que fueron reconocidos casi inmediatamente (en 1914) con el Premio Nobel de Física, llevaron también a Einstein a decir: “¡Es la cosa más maravillosa que jamás he visto!”.⁵ Porque no solo quedaba establecida la naturaleza ondulatoria de los RX, sino que simultáneamente se hacía tangible la identificación de los cristales como estructuras periódicas de sus átomos (o, eventualmente, de sus moléculas) constituyentes. En esa misma universidad (Múnich) y ocho años después

⁵ Bernalte Miralles, Antonio · Universidad Nacional de Educación a Distancia (España). Facultad de Ciencias, 1997.

(1920), ingresaría como estudiante Werner Heisenberg, tutelado por Arnold Sommerfeld, con el que también realizaría su doctorado. Primero en Múnich, y después en Gotinga y Copenhague, en solo tres años (1925-1927), Heisenberg desarrollaría gran parte de su modelo, que constituyó los fundamentos de lo que ya se denominaba, desde los tiempos de Planck, la “mecánica cuántica”. La dualidad “física clásica-objetos macroscópicos” y “mecánica cuántica-objetos de escala microscópica” estaba servida ya a finales de la tercera década del siglo XX. Sólo había que esperar a colocar “los nuevos objetos” de esa naciente ciencia. Es lo que Ángel Delgado denomina en su discurso “física en el borde cuántico”.

La segunda fase del desarrollo de la nanociencia se beneficiaría, evidentemente, de la creciente mejora tecnológica de lo que Ángel llama “ver-en-nano”: desde los microscopios electrónicos de los años 30-40, hasta los de más reciente tecnología AFM desarrollados en la última década del siglo pasado, pero también de toda la potencia de descripción teórica de la nueva “ciencia de lo no-visible”, la mecánica cuántica. A medida que las aplicaciones se iban extendiendo, los sistemas objeto de estudio a escala nanométrica iban diversificándose, y la aparición de los “quantum dots” marcó un hito considerable en la moderna tecnología de la microelectrónica.

El discurso de Ángel Delgado se apoya en la famosa frase de Richard Feynman, *There is plenty of room at the bottom*, cuyo alcance el tiempo se encargó de mostrar su acierto, casi profético, y su verdadero significado. Con gran acierto y rigor científico, y como ya he mencionado, también utilizando sus excelentes dotes pedagógicas, hemos podido conocer que, efectivamente “Feynman tenía razón”, que “hay espacio” para inundar nuestro planeta de los instrumentos que la “nueva ciencia”, la nanociencia, permitan, o contribuyan a la mejora de la calidad de vida de los ciudadanos.

Y es entonces cuando, en su discurso, Ángel Delgado nos ha deleitado con cinco deliciosos capítulos donde desgrana, según él, con su peculiar modestia, “en forma sesgada por su propia experiencia y la de todos los miembros del Grupo durante tantos años”, aquellos temas de investigación en nanociencia en los que de forma directa él y sus colaboradores han contribuido. Desde la *nanomedicina*, utilizando vectores basados en partículas magnéticas (aquellas cuyas técnicas de preparación aprendió en Clarkson University con el Profesor Matijevic), capaces de transportar medicamentos hasta las fuentes de desarrollo tumoral (órganos diana), hasta su incursión en, yo diría, los atrevidos proyectos para generar “energías limpias”, basándose en las propiedades intrínsecas de los “*condensadores de doble capa eléctrica*”. El proyecto europeo CAPMIX fue en este sentido una buena lanzadera de unas ideas que merecieron incluso la portada de un número del JCIS en 2015.⁶

Para finalizar, quiero resaltar algunas ideas que conforman el pensamiento del nuevo Académico y que considero especialmente valiosas, más aún en los tiempos que corren tanto en el mundo como en la universidad.

La *autoestima*, dentro de la modestia, es algo esencial, porque transmite confianza en los miembros del equipo que se lidera y en la investigación que se realiza. Es algo que debe poseer quien realiza investigación *básica*, donde la generación de conocimiento es el único mecanismo desencadenante de su actividad. Cita Ángel Delgado el caso de la investigadora Katarin Karikó, la creadora de la tecnología que llevó a la creación de vacunas anti-SARS-Cov-2, ese “objeto inanimado (SARS-Cov-2) que mide entre 30 y 70 nm (unas pocas moléculas) de diámetro”. Esta

⁶ M. M. Fernández y cols. Multi-ionic effects on energy production based on double layer expansion by salinity exchange. *J. Colloid Interface Sci.* 446 (2015) 335-344.

Doctora, tuvo que vencer, en efecto, multitud de rechazos por parte de aquellos que evaluaban la “bondad” de su propuesta, siendo incluso expulsada de la estructura de la Universidad de Pennsylvania por no conseguir financiación. Y, a pesar de todo ello, su tesón la llevó finalmente al éxito en sus propósitos. Por eso, afirma nuestro nuevo Académico, “lo que hoy es una idea que la ciencia al uso puede considerar irrelevante, puede ser una clave para toda la humanidad en una fecha que podría no estar muy lejos en el tiempo”; en mi opinión, ésta es una excelente actitud, de autoafirmación en aquello en lo que se cree.

En segundo lugar, destacan la *generosidad* y la “*apertura de mente*”, características éstas del Prof. Delgado, que dedica su tiempo sin límite a quienes colaboran con él, y siempre actúa desde el pragmatismo que solo tiene el que valora la importancia de promover la investigación a través de grupos interdisciplinares “cuyos miembros intercambian lenguaje y conocimiento”

Y, por último, he de señalar su *compromiso* con la sociedad. Ángel está siempre atento no solo al buen uso de los recursos que ésta pone en sus manos, sino también, como explícitamente menciona en su discurso, a la consecución de resultados que redunden en la mejora de las expectativas de progreso, bienestar, salud, igualdad de sus conciudadanos.

En definitiva, Sras y Sres, recibimos hoy en el seno de nuestra Academia a un Profesor, a un Científico, que une, a la excelencia en sus logros, unos valores de alto contenido ético. En este sentido, la incorporación de nuestro nuevo Académico, el Profesor. D. Ángel Delgado Mora, supone una extraordinaria aportación humana y científica a la Academia de Ciencias de Granada, que sin duda redundará, una vez más, en beneficio de la sociedad granadina.

Bienvenido, Ángel, a la Academia de Ciencias Matemáticas, Físico-Químicas y Naturales de Granada. Te deseo a ti y los tuyos, salud y felicidad.

Muchas gracias.